

ERFAHRUNGEN
MIT DER
TRANSSPHENOIDALEN OPERATION
VON
HORMONAKTIVEN HYPOPHYSENADENOMEN

1976

Johann Kleber

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. Marguth

ERFAHRUNGEN MIT DER TRANSSPHENOIDALEN OPERATION VON

HORMONAKTIVEN HYPOPHYSENADENOMEN

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johann Kleber

aus Haar

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Marguth

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.6.1976

MEINEN ELTERN

Herrn Prof. Dr. F. Marguth danke ich für die Über-
lassung des Themas,

Herrn Dr. R. Fahlbusch, mit dem ich die Nachuntersuchungen
durchgeführt habe, danke ich für wertvolle Ratschläge bei
der Abfassung des Manuskripts,

Fräulein Stenglein danke ich für die Ausführung der Labor-
arbeiten,



INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2. METHODE	3
2,1 Patienten	3
2,2 Befunderhebung	3
2,21 Nachuntersuchung	3
2,22 Hormondiagnostik	4
2,3 Normalwerte	5
2,31 Hormone	5
2,32 Sellagröße	6
2,4 Transssphenoidale Operationsmethode	6
3. ERGEBNISSE	9
3,1 Akromegalie	9
3,11 Krankengut	9
3,12 Präoperative Diagnostik	11
3,13 Operationsverlauf	11
3,14 Operationsergebnisse	13
3,141 HGH-Spiegel nach der Operation	13
3,142 HGH-Werte im weiteren Verlauf	14
3,143 HVL-Insuffizienzen	17
3,144 Substitutionstherapie	18
3,145 Akromegale Symptomatik	19
3,1451 Allgemeine Symptome	19
3,1452 Karpaltunnelsyndrom	20
3,146 Postoperativer Diabetes insipidus	21
3,1461 Erscheinungsformen des Diabetes insipidus	21
3,1462 Einfluß von Operationsart und Sellawinkel	22
3,1463 Therapie	24
3,147 Ophthalmologische Veränderungen	24
3,1471 Besserung präoperativer Gesichtsfelddefekte	24
3,1472 Postoperativ entstandene Gesichtsfelddefekte	25
3,15 Operationskomplikationen	26
3,151 Liquorfisteln	26
3,1511 Mögliche Ursachen	26
3,1512 Behandlung	28

	<u>Seite</u>
3.16 Meningitiden	29
3.161 Behandlung	30
3.17 Blutungen	30
3.18 Letalität	31
3.19 Befunde nach transnasalem Zugang	31
3.191 Untersuchungsergebnisse	31
3.192 Frühe postoperative Beschwerden	32
3.193 Bleibende Beschwerden	32
3.110 Postoperative Leistungsfähigkeit	34
3.1101 Frühe postoperative Phase	34
3.1102 Spätere Arbeitsfähigkeit	34
3.1103 Leistungsfähigkeit	36
3.111 Psychische Veränderungen	36
3.2 Andere hormonaktive Tumore	37
3.21 Operationsverlauf	37
3.22 FORBES-ALBRIGHT-Syndrom	37
3.221 Patientinnen	37
3.222 Histologie und Elektronenmikroskopie	38
3.223 Operationsergebnisse	38
3.2231 Endokrinologische Ergebnisse	38
3.2232 Postoperativer Diabetes insipidus	39
3.2233 Ophthalmologische Veränderungen	40
3.2234 Therapie mit CB ₁₅₄	40
3.23 NELSON-Tumoren	41
3.231 Patienten	41
3.232 Histologie und Elektronenmikroskopie	41
3.233 Operationsergebnisse	42
3.2331 Endokrinologische Ergebnisse	42
3.2332 Postoperativer Diabetes insipidus	42
3.234 Ophthalmologie	43
3.24 Morbus CUSHING	44
3.25 TSH und Prolaktin produzierender Tumor	45
3.26 Postoperative Leistungsfähigkeit	47
3.27 Befunde nach transnasalem Zugang	47
3.271 Untersuchungsergebnisse	47
3.272 Bleibende Beschwerden	47
3.3 Zusammenfassung der wichtigsten Operationskomplikationen	49

III

	<u>Seite</u>
4. DISKUSSION	50
4.1 Akromegalie	50
4.11 Operationsindikationen	50
4.12 Therapiearten	50
4.13 Die transssphenoidale Hypophysenoperation bei Akromegalie	52
4.131 Indikation und Erfolg	52
4.132 Nachteile der transssphenoidalen Operation	58
4.1321 HVL-Insuffizienzen	58
4.1322 Diabetes insipidus	59
4.1323 Ophthalmologische Komplikationen	61
4.1324 Liquorfisteln	64
4.1325 Meningitiden	65
4.1326 Letalität	67
4.1327 Postoperative Nasenbeschwerden	67
4.133 Postoperative Arbeitsfähigkeit	68
4.2 FORBES-ALBRIGHT-Syndrom	70
4.3 NELSON-Tumoren und Morbus CUSHING	72
4.4 TSH-produzierender Tumor	74
5. ZUSAMMENFASSUNG	75
6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN	77
7. LITERATURVERZEICHNIS	94



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553811_0001

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Sella turcica als knöcherne Begrenzung der Hypophyse ist operativ auf zwei Wegen zu erreichen: dem transkraniell-subfrontalen von der Schädelkalotte aus und dem transsphenoidalen vom Gesichtsschädel aus.

Die erste Operation wegen eines Hypophysenadenoms wurde 1889 nach Trepanation im Schädelkalottenbereich von VICTOR HORSLEY unternommen. Erste offene transsphenoidale Operationen wurden von SCHLOFFER (1907) und HIRSCH (1910) durchgeführt.

Das Verdienst HARVEY CUSHING's ist es, die Hypophysenchirurgie durch die endokrinologischen Erkenntnisse, so die Unterteilung in hormonaktive und inaktive Adenome, und die Entwicklung routinemäßiger Eingriffe an der Hypophyse bereichert zu haben.

Nach anfänglichen Erfahrungen mit der transsphenoidalen Methode wandte sich CUSHING mehr und mehr der transkraniell-subfrontalen Methode zu, die bis Ende der 60-iger Jahre von den meisten Hypophysenoperateurern bevorzugt wurde. Dieser Methode wurde von deutschen Neurochirurgen und auch an der Neurochirurgischen Universitätsklinik München bis 1969 der Vorrang gegeben (MARGUTH, FAHLBUSCH 1969).

Nur wenige Operateure, besonders HNO-Ärzte wie HIRSCH (1956), HAMBERGER et al. (1961), BURIAN et al. (1970) behielten die transsphenoidale Operation für intraselläre Adenome bei.

Bereichert wurde diese Methode erst durch das Einführen des Operationsmikroskopes und der mikrochirurgischen Technik, wobei in Frankreich GUIOT et al. (1959) und später in Montreaul HARDY et al. (1965) wesentlich Anteil hatten.

Die Vorteile, daß intraselläre Adenome leichter von transsphenoidal auszuräumen waren und daß in bestimmten Fällen Mikroadenome selektiv aus der Sella entfernt wurden, überzeugten.

Auch die Fortschritte der endokrinologischen Forschung der letzten 10 Jahre bereicherten die Hypophysenchirurgie. Durch Einführen radioimmunologischer Nachweismethoden von Hormonen, besonders von Hypophysenhormonen, wurden hormonaktive Prozesse mit erhöhtem Spiegel von HGH (Akromegalie), Prl (FORBES-ALBRIGHT-Syndrom und Akromegalie), ACTH (Morbus CUSHING, NELSON-Tumor) und TSH meßbar. Darüberhinaus ließen sich HVL-Ausfälle quantifizieren und postoperativ entsprechend substituieren. Die Diskussion um eine eventuell hypothalamische Ursache mancher Hypophysenadenome kam in Gang (LAWRENCE et al. 1970). Auch wurde bekannt, daß bei den hormonaktiven Hypophysenadenomen in vielen Fällen nach transssphenoidaler Operation und auch nach anderen therapeutischen Verfahren eine Beseitigung des Hormonexzesses nicht zu erreichen war.

Für die häufigste Gruppe dieser Tumoren, der Adenome bei Akromegalie, erschien die stereotaktische Cryotherapie sehr günstige Ergebnisse zu erbringen (RAND et al. 1965; LEVIN et al. 1972).

Zur möglichst radikalen Ausschaltung des HGH-Exzesses wurde deshalb an der Neurochirurgischen Klinik der Universität München eine Kombinationsmethode entwickelt, bei der im Anschluß an die offene transssphenoidale Operation eine intraselläre Vereisung mit Hilfe einer Cryosonde (KLEIN 1975) durchgeführt wird. Die Chance, ein Mikroadenom selektiv zu entfernen, kann bei der offenen transssphenoidalen Methode gewahrt bleiben (FAHLBUSCH, GRATZL 1972; KLEIN, FAHLBUSCH, GRATZL 1972; FAHLBUSCH, GRATZL, et al. 1972; FAHLBUSCH, GRATZL, v. WERDER 1973).

Aufgabe dieser Arbeit war es, die Bedeutung des transssphenoidalen Zuganges für die Operation von hormonaktiven Hypophysenadenomen darzustellen. Dabei sollten die Ergebnisse der kombinierten transssphenoidalen Operation mit Vereisung mit denen der bisher durchgeführten transssphenoidalen Operationsmethode am eigenen Krankengut verglichen werden und die Indikationen für den kombinierten radikalen, beziehungsweise den selektiven Eingriff aufgezeigt werden.

2. METHODE

2.1 Patienten

Es wird über 67 Patienten mit hormonaktiven Hypophysenadenomen berichtet, die vom 1.1.1970 bis 1.7.1974 an der Neurochirurgischen Klinik der Universität München auf transssphenoidalem Wege operiert worden sind. Es handelt sich um

- 52 Patienten mit Akromegalie,
- 7 Patientinnen mit FORBES-ALBRIGHT-Syndrom,
- 6 Patienten mit NELSON-Tumoren,
- 1 Patienten mit Morbus CUSHING,
- und 1 Patientin mit einem TSH produzierenden Tumor.

2.2 Befunderhebung

Zur Erfassung des Krankheitsverlaufes wurden die Befunde der Neurochirurgischen Klinik und der Augenklinik verwandt. Die Hormonanalysen nach endokrinologischer Funktionsdiagnostik erfolgten in der Regel in der 2. Medizinischen Klinik der Universität München. Angaben über den Operationsverlauf wurden dem Operationsbericht (Operateure: Dr. FAHLBUSCH, Dr. GRATZL, Prof. MARGUTH in der Regel) und dem Anästhesiejournal entnommen. Die Bestimmung der Sellagröße erfolgte nach der Methode von BERGERHOFF (1963).

2.21 Nachuntersuchung

55 Patienten wurden unter prospektiven Gesichtspunkten, in der Regel ambulant, nachuntersucht. Es handelt sich um

- 41 akromegale Patienten,
- 7 Patientinnen mit FORBES-ALBRIGHT-Syndrom,
- 5 Patienten mit NELSON-Tumoren,

1 Patienten mit Morbus CUSHING,
und 1 Patientin mit einem TSH produzierenden Tumor,

Die Anamnese und Befunderhebung erfolgte mit Hilfe eines speziell dafür entworfenen Fragebogens.

Dabei wurde auf die Veränderung der akromegalen Symptomatik eingegangen (Kopfschmerzen, Hyperhidrosis, Weichteilschwellung, Karpaltunnelsyndrom, Akne), auf die verbliebene Hypophysenfunktion (Trinkmenge, Behaarung, Periode, Potenz) und auf die Art und Menge der Hormonsubstitution. Die Nase wurde auf eine Septumperforation, Septumdeviation und den Zustand der Schleimhaut untersucht. Erfragt wurden Trockenheitsgefühle, Borkenabgang, Mißempfindungen, Sekretabfluß, Geruchsvermögen und schlechte Gerüche an der Nase.

Es wurden Röntgenaufnahmen des Schädels, der Nasennebenhöhlen und ein EEG angefertigt. Patienten mit subjektiven und objektivierten Befunden von Seiten der Nase wurden zusätzlich HNO-fachärztlich untersucht. Patienten mit präoperativem Chiasmasyndrom und Patienten, die zusätzlich vereist worden waren, wurden ophthalmologisch untersucht.

2.22 Hormondiagnostik

Patienten, die sich nicht zur terminmäßigen stationären Hormonkontrolle eingefunden hatten, konnten bei der ambulanten Nachuntersuchung nur einer verkürzten, einfacheren Funktionsdiagnostik unterzogen werden.

Bei akromegalen Patienten wurde eine orale Glukosebelastung mit 100 g Glukose durchgeführt. Die HGH-Werte wurden vor (basale HGH-Spiegel) und 60 min nach Glukosegabe bestimmt.

Bei Patientinnen mit FORBES-ALBRIGHT-Syndrom wurden die TRH-induzierten Prl-Spiegel vor und 20 und 30 min nach intravenöser Injektion von 200 µg TRH bestimmt.

Zur Überprüfung der HVL-Funktionen wurde Blut zur Bestimmung von Nüchtern-Cortisol und Gonadotropinbasalwerten abgenommen. Außerdem wurde ein TRH-Test zur Bestimmung der TSH-Spiegel vor und 30 min nach intravenöser TRH-Gabe (200 µg) durchgeführt.

2.3 Normalwerte

2.31 Hormone

HGH: 1-6,3ng/ml (v. WERDER et al. 1972)

T₃-in vitro-Test: 32-42 % (HORN et al. 1974)

Index der freien Schilddrüsen: 1,33-2,5 µg/100 ml

Hormone (T₄-Jx % T₃-uptake)

TSH: 0-4 µU/ml

TRH-Test: TSH^{30'} 2,7-23,6 µU/ml (PICKARDT et al. 1972)

Nüchtern Cortisol: 9-32 µg % (KLUGE et al. 1970)

Gonadotropine: (SOUVATZOGLOU 1972)

LH Frauen prä Menopause 4,5 ± 1,65 ng/ml

LH Frauen post Menopause 16,8 ± 7,0 ng/ml

LH Männer 4,09 ± 1,26 ng/ml

hPrl: 170-650 µU 71/222/ml (v. WERDER 1975)

ACTH: 50 pg/ml (biologische ADTH-Bestimmung
LIPSKOP-NELSON-Assay)

(BAUR 1974)

Zur Gonadenfunktion:

Da nicht in allen Fällen zu niedrige LH-Spiegel klinisch einer Unterfunktion (Amenorrhoe, Impotenz) entsprechen (SOUVATZOGLU 1972, FAHLBUSCH et al. 1972), wurde die Gonadenfunktion soweit möglich nach klinischen Angaben beurteilt; in den anderen Fällen (z. B. Patientinnen in der Menopause) wurden die LH-Werte herangezogen.

2.32 Sellagröße

Sellen mit den Winkeln a und b, die im Meßblatt (nach BERGERHOFF) innerhalb der Ellipse mit dem Signifikanzbereich 0,1 lagen (BERGERHOFF 1963), wurden als normal bezeichnet. Vergrößerte Sellen wurden bis zu den Werten $a/b = 8/8$ als leicht vergrößert (l.v.), bis zu den Werten $a/b = 10/10$ als mittel vergrößert (m.v.) und darüberhinaus als stark vergrößert (st.v.) bezeichnet.

2.4 Transssphenoidale Operationsmethode

Es wurde eine variierte transssphenoidale Operationsmethode nach HARDY (1971) angewandt,

Transnasales Vorgehen:

Nach einem Schnitt im Vestibulum Oris wird die Submukosa beidseits vom Nasenseptum stumpf abpräpariert, das knorpelige Nasenseptum teilreserziert und das Nasenspekulum bis zum Boden der Keilbeinhöhle eingeführt (transseptal). Seit Mitte 1972 wird als Variation einseitig paraseptal vorgegangen; nach Abpräparieren der Submukosa einer Seite wird das Nasenseptum am Boden eingeschnitten und mit Einsetzen des Spekulum beiseite gedrängt. Auf diese Weise kann das Cavum Nasi der Gegenseite einschließlich der Submukosa des Nasenseptums geschont werden.

Transmaxilläres Vorgehen:

Bei besonderer Indikation (Patienten mit chronisch eitriger Rhinitis, vorausgegangener Operation am Nasenseptum) wird der transmaxilläre Operationsweg gewählt. Nach einem Schnitt im Vestibulum Oris wird die Kieferhöhle eröffnet und ihre Schleimhaut ausgeräumt. Der Zugang bis zur Sella wird vom HNO-Arzt geschaffen.

Von den anderen transsphenoidalen Zugangswegen zur Sella turcica ist der transethmoidosphenoidale von einem Schnitt am inneren Augenwinkel aus heute am gebräuchlichsten (BURIAN et al. 1970; SCHARPIUS et al. 1973; KINNMANN 1973). Doch lediglich der transnasale Weg bietet den Vorteil des Zuganges in der Mittellinie.

Die Keilbeinhöhle wird unter Sicht des Operationsmikroskops mit der Faßzange eröffnet und ihre Schleimhaut möglichst weitgehend ausgeräumt. Der Keilbeinhöhlen- und der Sellaboden können bei akromegalen Patienten sehr hart sein und müssen dann aufgemeißelt werden. Der Sellaboden kann aber auch papierdünn oder bereits von einem nach sphenoidal entwickelten Adenom durchbrochen sein. Die Dura der Sella und die Kapsel des Adenoms wird in der Regel mit der Mikroschere geschlitzt.

Löst sich ein circumscriptes Mikroadenom in der Sella deutlich ausmachen, wird eine selektive Exstirpation versucht. In anderen Fällen wird das Adenomgewebe möglichst ausgiebig aus der Sella auskurettiert. Seit 1972 wird im allgemeinen nach der Kurettagung zur möglichst radikalen Ausschaltung des Hormonexzesses zusätzlich eine intraselläre Vereisung vorgenommen (FAHLBUSCH und GRATZL 1973; GRATZL und FAHLBUSCH 1973). Dazu wird eine speziell für die offene transsphenoidale Operation entwickelte Cryosonde (KLEIN, FAHLBUSCH 1972)

mit einem Durchmesser von 6 mm unter Bildwandlerkontrolle in die Sella eingeführt. Je nach Sellagröße wird 1 - 2 mal in verschiedenen Abschnitten der Sella auf maximal -150° bis -190° vereist. Die Temperatur wird mit Hilfe eines Thermoelements in der Sondenwand gemessen.

Der Sellaboden wird mit zwei Stückchen lyophilisierter Dura und Histoakrylkleber oder zusätzlich mit einem Stück Muskel verschlossen, das aus dem Oberschenkel entnommen wird. Das Nasenseptum wird mit einer Naht am Nasenboden befestigt und die abgedrängte Mukosa an das Nasenseptum antamponiert. Der Wundverschluß im Vestibulum Oris erfolgt mit Dexon-Fäden. Die Tamponade wird nach 24 Stunden entfernt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Akromegalie

3.11 Krankengut

Von den 52 operierten akromegalen Patienten (Tab. 1 und 2) sind inzwischen 4 verstorben. Ein Patient (Nr. 31), der noch erhöhte HGH-Werte hatte, starb an einem metastasierenden Karzinom und bei einer Patientin (Nr. 8) bestand der Verdacht auf ein Ovarialkarzinom. Der Patient J. R. (Nr. 19) starb 7 Monate nach der erfolgreichen zweiten Operation an einem Vorderwandinfarkt. Bereits einige Jahre vor der ersten Operation bestand eine Kardiomegalie mit Belastungsherzinsuffizienz und linkstypischem EKG bei einem Normotonus von 140/90, die im Rahmen visceromegaler Veränderungen zu sehen ist. Die Patientin W. H. (Nr. 29) starb 2 Tage nach der Operation (s. 3.18).

Bei den 52 akromegalen Patienten wurde 62 mal auf dem transsphenoidalen Weg das Hypophysenadenom entfernt. Dabei wurden 8 Patienten zweimal und die Patientin I. B. (Nr. 21) dreimal transsphenoidal operiert, der dritte Eingriff aber erfolgte auf dem transmaxillo-transsphenoidalen Wege. Denselben Zugang wählte man auch bei dem Patienten G. K. (Nr. 47) bei der zweiten Operation wegen einer Nasenschleimhautentzündung. Bei allen anderen Operationen wurde sublabio-transnasal vorgegangen.

6 Patienten waren bereits vorbehandelt. Davon war der Patient F. R. (Nr. 31) 5 und 2 Jahre vorher schon transkranial operiert worden, die Patientin M. N. (Nr. 30) und der Patient G. L. (Nr. 52) 2 bzw. 4 Jahre zuvor. Zwei Patienten waren vorher schon röntgenbestrahlt worden (Nr. 40 und 45).

Seit 1972 wurde bei 27 Operationen, davon bei 6 Zweitoperationen, die von GRATZL und FAHLBUSCH (1973) angegebene Methode der zusätzlichen intrasellären Vereisung angewandt. Vierzehnmal wurde in den darauffolgenden Jahren ohne Cryosonde operiert:

- einmal lag eine, wahrscheinlich durch eine Blutung in das Adenom, inaktivierte Akromegalie vor (Nr. 28),
- dreimal hatte der Operateur den Tumor ganz auskuretieren können (Nr. 2, 3, und 15),
- zweimal wurde der noch bestehende Kinderwunsch der Patienten berücksichtigt (Nr. 9, 27),
- zweimal sank nach der Kurettage das Diaphragma Sellae bis auf den Sellaboden ab (Patient Nr. 21 und 26),
- einmal war die laterale Sellawand zum Sinus cavernosus zu destruiert (Nr. 22),
- dreimal arbeitete die Vereisungsapparatur nicht einwandfrei (Nr. 12, 19, 25).

Die lichtmikroskopische Beurteilung der Operationspräparate ergab:

Adenom vom Mischtyp	29 = 48 %
Eosinophiles Adenom	16 = 27 %
nicht klassifizierbares Adenom	10 = 17 %
nicht beurteilbares Präparat	5 = 8 %

In zwei Fällen änderte sich die Anfärbbarkeit der Adenomprobe bei der darauffolgenden zweiten Operation (Nr. 7: erste Operation Adenom, zweite Operation eosinophil; Nr. 21: erste Operation eosinophil, zweite Operation Mischtyp, dritte Operation eosinophil).

3.12 Präoperative Diagnostik

Alle Patienten wurden zur Abklärung des Hormonexzesses und der Hypophysenvorderlappenfunktion einer endokrinologischen Funktionsdiagnostik unterzogen. Die Hormonanalysen wurden in der Regel in der 2. Medizinischen Universitätsklinik, in seltenen Fällen außerhalb durchgeführt. Zur Größenbestimmung des Adenoms und zur Abklärung seiner Ausdehnung wurden Schädelaufnahmen und eine Pneumozisternographie angefertigt. Eine Karotisangiographie wurde nur zur Abklärung einer parasellären Ausdehnung durchgeführt. Außerdem wurden routinemäßig ein EEG geschrieben und ein Echo abgeleitet. Fast alle Patienten wurden vor der Operation in der Universitätsaugenklinik ophthalmologisch untersucht. Patienten mit Beschwerden auf HNO-ärztlichem Gebiet wurden zur Abklärung des Operationsweges (transnasal oder transmaxillär) in der HNO-Klinik der Universität vorgestellt.

3.13 Operationsverlauf

Die Operationen wurden in Allgemeinnarkose mit intratrachealer Intubation durchgeführt (51 Operationen mit N_2O und Halothan und 9 in Neuroleptanalgesie).

Die normale Operationszeit mit Narkose-Ein- und -Ausleitung lag normalerweise zwischen 2 und 5 Stunden. Bei zusätzlicher Vereisung dauerte die Operation durchschnittlich 30 Minuten länger (Abb. 1). Dies entspricht dem Zeitaufwand für den Vereisungsvorgang (KLEIN, FAHLBUSCH, GRATZL 1972).

Operationszeiten über 5 Stunden kamen unter anderem wegen folgender Schwierigkeiten bei insgesamt 9 Patienten (Abb. 1) vor:

- einmal wegen einer stärkeren Blutung (Nr. 18)
- einmal bei transmaxillären Vorgehen (Nr. 47)
- einmal wurde für die Intubation wegen der Makroglossie 2 Stunden benötigt (Nr. 32)
- zweimal war wegen einer starken Septumdeviation die Orientierung in der Mittellinie erschwert (Nr. 19, erste und zweite Operation)
- zweimal wurde bei Versagen der Cryoapparatur intraoperativ eine Reparatur versucht (Nr. 12, Nr. 18, zweite Operation)

Der Blutverlust lag bei der Mehrzahl der Operationen zwischen 0,2 und 1 Liter. Ein größerer Blutverlust, über 1,5 Liter, wurde bei 7 Operationen gemessen (Abb. 2). Bei beiden transmaxillären Eingriffen wurden 2,6 und 3 Liter Blut verloren (Nr. 21, 47); zweimal kam es im Bereich der Nasenschleimhaut zu einer größeren Blutung mit einem Blutverlust von 1,5 und 2,5 Litern (Nr. 18, 4); zweimal kam es wegen einer Blutung aus der Adenomkapsel zu einem Blutverlust von 4,8 Litern bzw. 2,3 Litern (Nr. 18, 15) und einmal wegen einer Blutung bei der Sellakurettage zu einem Blutverlust von 3 Litern (Nr. 37). Außer bei diesen Patienten, wo in 6 Fällen Bluttransfusionen von 2 - 3 Litern gegeben worden waren, erhielten weitere 8 Patienten Blut transfundiert (0,5 - 1,5 Liter), von denen aber keiner einen Blutverlust über 1,2 Liter hatte. Diese Operationen lagen zu Anfang der transsphenoidalen Operationsserie, während ab Mitte 1972 normalerweise erst ab 1,4 Liter Blutverlust transfundiert wurde. Eine spätere Serumhepatitis wurde bisher nicht bekannt. Andere Autoren wie KINNMANN (1973) geben im Hinblick auf die starke Vaskularisation des Zugangs-
weges zur Sella "prophylaktisch" bis zu 1,5 Liter Blut.

Als Sellaverschluß wurden 47 mal zwei Lagen lyophilisierter Dura mit Histoakrylkleber am Sellaboden fixiert, 11 mal wurde zusätzlich ein aus dem Oberschenkel entnommener Muskel in die Sella eingebracht und 4 mal wurde die Sella nur mit Muskel verschlossen.

Nach der Operation blieben die Patienten bei komplikationslosem Verlauf noch 6 - 10 Tage in stationärer Behandlung. Während dieser Zeit wurde die intra-operativ mit 100 mg begonnene Behandlung mit Hydrokortison bis auf 30 mg gesenkt. Als Meningitisprophylaxe bekamen die Patienten täglich 2 bis 3 g Binotal, seltener 2 g Paraxin.

Nach der Entlassung wurden die Patienten angewiesen, bis zur Kontrolle der endokrinen Funktionen nach 6 Wochen täglich 25 bis 30 mg Hydrokortison einzunehmen. Nach dieser Untersuchung erhielten die Patienten dann die gemäß ihrer gebliebenen HVL-Funktion nötige Substitutionstherapie. Weitere Kontrolluntersuchungen in halbjährigen Abständen dienen der Abklärung eines Rezidivs und der Überprüfung der Substitutionstherapie.

3.14 Operationsergebnisse

3.141 HGH-Spiegel nach der Operation

Es wird über 58 Operationen berichtet, von denen prä- und postoperative HGH-Werte vorliegen. Eine postoperative Senkung der Wachstumshormonspiegel trat mit Ausnahme von drei Patienten (Nr. 19, 20, 47) bei allen Kranken ein.

Tab. 3: Postoperative HGH-Werte nach transssphenoidaler Adenomentfernung mit und ohne Vereisung

HGH-Wert post Op.	ohne Vereisung		mit Vereisung	
	Erstoperat. n=26	Zweitoperat. n=6	Erstoperat. n=19	Zweitoperat. n=7
normal	15=58%	0=0%	14=74%	4=57%
10-20 ng	1= 4%	3=50%	2=10%	2=29%
über 20 µg	10=38%	3=50%	3=16%	1=14%

Normale HGH-Spiegel können durch die Operation umso seltener erreicht werden, je höher die präoperativen HGH-Werte liegen (Tab. 4). Waren die HGH-Werte nur leicht - bis 20 ng - erhöht, waren beide Operationsmethoden in 100 % erfolgreich. Bei höheren HGH-Werten zeigte aber der Eingriff mit Vereisung deutlich bessere Ergebnisse (Tab. 4).

Auch mit zunehmender Größe des Adenoms wird die Beseitigung des HGH-Exzesses schwieriger, trotzdem erwies sich die kombinierte transssphenoidale Operation mit Vereisung als erfolgreicher (Tab. 5). In Fällen mit leicht bis mittel vergrößerter Sella (siehe Methoden) konnte in allen Fällen eine Normalisierung der HGH-Werte erreicht werden (Tab. 5).

Zwei Patienten mit nur leicht vergrößerter Sella (Nr. 6, 7), bei denen mit der Operation ohne Vereisung keine normalen HGH-Werte erreicht werden konnten (Tab. 1), hatten präoperative HGH-Werte von 78 und 50 ng. Bei vier Patienten in derselben Sellagrößengruppe, die mit Vereisung operiert worden waren, konnte bei zum Teil noch höheren HGH-Ausgangswerten (Nr. 32 55 ng, Nr. 36 92 ng, Nr. 38 65 ng, Nr. 39 80 ng) dagegen eine Normalisierung der HGH-Werte erreicht werden.

Der Therapieerfolg bei extrasellärer Adenomausdehnung (s.s., sphen.) war bei den Eingriffen ohne Vereisung besser, als bei Adenomen mit stark vergrößerter Sella, bei Eingriffen mit Vereisung etwas schlechter (Tab. 5); dabei ist hinzuzufügen, daß bei der Gruppe mit Cryotherapie die präoperativen HGH-Werte um durchschnittlich 53 ng höher lagen, als in der Gruppe ohne Cryotherapie.

Alle sechs Patienten mit Mikroadenomen (Tab. 1) zeigten nach Exstirpation des Tumors normale HGH-Werte. Bei diesen Patienten fanden sich nur leicht vergrößerte Sellen und nur gering erhöhte HGH-Werte (maximal bis 30).

Die zwei vor der Operation schon bestrahlten Patienten hatten postoperativ normale HGH-Spiegel. Bei den früher schon transkraniell-subfrontal operierten Patienten (Nr. 52, 30, 31) normalisierte sich der HGH-Spiegel in keinem Fall. Bei den transsphenoidal zum zweiten Mal operierten Patienten konnte ohne Vereisung keine Normalisierung der HGH-Werte erreicht werden, während mit Vereisung 57 % normalisiert werden konnten (Tab. 3).

Unterschiede im Ergebnis in der 1. Phase der Operationsserie "ohne Cryo" gegenüber späteren Eingriffen lassen sich nicht erkennen. Bei den Vereisungsoperationen dagegen konnte bei den 8 im ersten Jahr operierten Patienten nur in 50 % eine Normalisierung der HGH-Werte erreicht werden, bei den 19 später operierten Patienten in 79 %. Der Unterschied ist damit begründbar, daß 4 Patienten ohne normalisierte HGH-Spiegel sehr hohe präoperative HGH-Werte aufwiesen (Nr. 47 200 ng, Nr. 49 135 ng, Nr. 51 90 ng, Nr. 20 99 ng).

Die verschiedenen histologischen Tumorarten, sowie das unterschiedliche Verhalten des HGH-Spiegels auf orale Glukosebelastung zeigten keine Korrelation zur postoperativen Normalisierung der Wachstumshormonspiegel.

3.142 HGH-Werte im weiteren Verlauf

In den Tabellen 1 und 2 sind die 6 Wochen nach der Operation gemessenen HGH-Werte und die jeweils zuletzt bestimmten mit Angabe der seit der Operation verstrichenen Zeit aufgeführt.

Postoperativ normalisierte Wachstumshormonwerte blieben normal; meist fielen sie später noch weiter ab, besonders bei den mit Vereisung operierten Patienten. Nur bei einer Patientin (Nr. 27) waren postoperativ um 5 ng schwankende basale HGH-Werte nach einem Jahr wieder angestiegen.

Bei 8 Patienten waren die basalen HGH-Werte normal, stiegen aber unter oraler Glukosebelastung paradox an. Nach mindestens einem Jahr fand sich bei 5 von 6 nachuntersuchten Fällen eine Sekretionsstarre (Nr. 5, 14, 17) beziehungsweise eine leichte physiologische Supprimierbarkeit (Nr. 10, 33). Nur bei einem Patienten (Nr. 26) war auch ein halbes Jahr nach der zweiten Operation trotz im oberen Normalbereich liegender basaler HGH-Werte noch ein paradoxer Anstieg nachweisbar.

Von 19 Patienten mit postoperativ noch erhöhten basalen HGH-Werten stiegen später bei 8 Patienten ohne (Nr. 7, 6, 26 - erste Operation; Nr. 12, 21 - erste und zweite Operation; Nr. 47 - zweite Operation) und bei 2 Patienten mit (Nr. 49, 20) Cryotherapie die HGH-Spiegel weiter an, bei 3 Patienten (Nr. 18, 30; Nr. 21 dritte Operation) ohne und bei 1 Patienten (Nr. 18 zweite Operation) mit Cryotherapie blieben sie gleich und bei 1 Patienten (Nr. 16) ohne bzw. 2 Patienten (Nr. 47, 50) mit Cryotherapie fielen sie weiter ab.

Die Patientin F. S. (Nr. 20) wurde, nachdem die HGH-Werte nach der zweiten Operation mit Vereisung wieder angestiegen waren, erfolgreich bestrahlt.

3.143 HVL-Insuffizienzen

Präoperative Gonadeninsuffizienz wurde bei 47 % der Patienten gefunden, HVL-bedingte Schilddrüseninsuffizienz (1 Patient) und NNR-Insuffizienzen (4 Patienten) traten bei nicht vorbehandelten Patienten dagegen nur selten auf, wie von dem Krankengut der Neurochirurgischen Klinik bereits berichtet (FAHLBUSCH 1972). Eine komplette HVL-Insuffizienz hatten zwei nicht vorbehandelte Patienten, davon hatte einer (Nr. 28) eine Blutung in den Tumor.

Nach transphenoidaler Operation mit Cryotherapie traten häufiger und ausgeprägter Zeichen der Hypophyseninsuffizienz ein, als bei den Eingriffen ohne Vereisung (Tab. 6). Bei den Fällen mit kompletter HVL-Insuffizienz liegen bei den zusätzlich vereisten Patienten in 75 % normalisierte HGH-Spiegel vor, bei den nur auskurettierten Patienten nur in 29 %.

Eine Verschlechterung der Gonadenfunktion trat nur bei einem Patienten ohne Vereisung und bei 5 Patienten mit Vereisung ein; eine Normalisierung bei 4 Patienten ohne Vereisung und auch bei 2 Patienten mit Cryotherapie. Unverändert normal blieben die Gonadenfunktionen bei 5 Patienten mit und bei 10 Patienten ohne Vereisung (Tab. 2).

Eine selektive Ausschaltung des Wachstumshormonexzesses, d. h. ohne weitere Schädigung des HVL, konnte bei Eingriffen ohne Vereisung 11 Mal bei 74 % der Patienten mit normalen HGH-Werten erreicht werden, davon hatten 5 Patienten bioptisch

ein Mikroadenom. Bei Eingriffen mit Vereisung konnten 2 Patienten gleich 11 % der Patienten mit normalisierten HGH-Werten selektiv operiert werden.

Die 12 Patienten, die öfters operiert worden waren, hatten bis auf 2 Ausnahmen alle nach der zweiten Operation eine komplette HVL-Insuffizienz. Die Patientin F. S. (Nr. 20) hatte nach dem zweiten Eingriff mit Vereisung noch eine normale NNR-Funktion und die Patientin J. G. (Nr. 21) hatte sogar nach der dritten Operation noch eine intakte HVL-Funktion mit normaler Regelblutung. Allerdings konnten bei beiden Patienten auch die HGH-Spiegel nicht normalisiert werden.

3.144 Substitutionstherapie

Bei der jeweils letzten Nachuntersuchung nahmen die Patienten folgende Hormonpräparate ein:

	Pat. mit Cryo n = 26	Pat. ohne Cryo n = 23
keine Hormonsubstitution	2 = 8 %	9 = 39 %
nur Schilddrüsenhormone	3 = 11,5 %	4 = 17 %
nur Hydrokortison	3 = 11,5 %	3 = 13 %
Schildh. + Hydrokortison	18 = 69 %	7 = 31 %
zusätzlich Testosteron	5 = 19 %	2 = 9 %
zusätzlich Östrogene	5 = 19 %	2 = 9 %

3.145 Akromegale Symptomatik

3.1451 Allgemeine Symptome

Als Beispiele für die Beeinflussung akromegaler Symptomatik wurden folgende Symptome jeweils vor und nach der ersten Operation beobachtet (Tab. 7): Kopfschmerzen verschwanden bei 62 % der Kranken, eine Hyperhidrose war bei 78 % rückläufig, die Weichteilschwellung ging bei 88 % zurück und eine präoperativ stärkere Akne wurde bei 80 % behoben. Bei Patienten mit normalisierten HGH-Werten verschwanden die Symptome zwar in einem höheren Prozentsatz der Fälle, als bei Patienten mit noch erhöhten HGH-Werten (Tab. 7), doch wurde auch bei jenen Patienten bei vielen eine Symptommfreiheit erreicht.

Betrachtet man die Gruppe der mit Vereisung operierten Patienten vor und nach dem ersten Cryoeingriff gesondert, so wurde bei diesen Patienten eine Symptommfreiheit in folgender Häufigkeit erreicht:

- Kopfschmerzen in 50 %,
- Hyperhidrose in 89 %,
- Weichteilschwellung in 95 %,
- Akne in 100 %.

Ein Diabetes mellitus, der vor der Operation bei 60 % der Patienten latent war und bei 15 % manifest, besserte sich postoperativ bei 56 %.

3.1452 Karpaltunnelsyndrom

Ein Karpaltunnelsyndrom hatten 28 von den 52 Patienten (= 54 %; - Tab. 8a). Als postoperativ normalisiert wurden die Patienten bezeichnet, die keine subjektiven Beschwerden angaben und bei denen die Provokationsteste (WESSINGHAGE 1974) und die Sensibilitätsprüfung im Bereiche des Nervus Medianus keinen pathologischen Befund ergaben. Die Stadieneinteilung entspricht der von WESSINGHAGE (WESSINGHAGE 1974):

Stadium 1: Uncharakteristische Mißempfindungen
(besonders retrospektiv erhärtete Diagnose)

Stadium 2: Parästhesien, Hypästhesien im Bereich des
Nervus Medianus

Stadium 3: Nächtliche Schmerzen

Stadium 4: Isolierte Daumenballenatrophie

Bei Normalisierung des HGH-Spiegels normalisierte sich in den meisten Fällen auch das Karpaltunnelsyndrom. In drei Fällen wurde aber trotz normaler HGH-Spiegel nur eine Besserung der Symptomatik erreicht. In zwei Fällen klang es ab, obwohl die HGH-Spiegel nur gesenkt worden sind. Normalerweise trat eine Besserung ein, die einer Stufe der Stadieneinteilung entsprach, wenn postoperativ nur eine Senkung der HGH-Werte erreicht worden war. Bei einer Patientin mit noch florider Akromegalie verschlechterten sich die Symptome, so daß aus dem Stadium 3 ein Stadium 4 wurde, und eine Neurolyse des Nervus Medianus indiziert war.

Die Heilungschancen waren umso geringer, je ausgeprägter die Symptomatik vor der Operation schon war (Tab. 8b). So konnte auch bei der Patientin M. G. (Nr. 35), die präoperativ ein Karpaltunnelsyndrom im Stadium 4 hatte, trotz

Normalisierung der HGH-Spiegel keine Besserung mehr erzielt werden, eher nahm die Symptomatik noch weiter zu, sodaß zusätzlich eine Neurolyse des Nervus Medianus durchgeführt werden mußte.

Die besseren Erfolge mit Cryotherapie (Tab. 8b) sind dadurch zu erklären, daß in dieser Serie in einer größeren Fallzahl normale HGH-Spiegel erreicht wurden.

3.146 Postoperativer Diabetes insipidus

Ein postoperativer Diabetes insipidus trat nach zusätzlicher Cryotherapie 15mal bei 27 Operationen (= 56 %) auf, zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hatten aber nur noch 5 Patienten (= 18,5 %) einen Diabetes insipidus. Nach den 35 Operationen ohne Vereisung trat 8 mal (= 23 %) ein Diabetes insipidus auf, der nur bei einem Patienten bestehen blieb (Tab. 9).

3.1461 Erscheinungsformen des Diabetes insipidus

Bei 11 Patienten (Tab. 9a) dauerte die Polyurie nur während der ersten postoperativen Woche an. Bei der Patientin I.H. (Nr. 25) trat, nach einer vorübergehenden normalen Urinausscheidung am zweiten und dritten postoperativen Tag mit 1 l, vom vierten bis sechsten postoperativen Tag nochmal eine kurze polyurische Phase mit einer Urinausscheidung von 2,5 l auf; danach hatte die Patientin keinen Diabetes insipidus mehr gehabt.

Einen länger anhaltenden Diabetes insipidus hatten 12 Patienten, die bis auf einen alle vereist worden waren (Tab. 9 b und c). Bei 6 Patienten (Tab. 9b) lag zum Zeit-

punkt der Nachuntersuchung seit mindestens drei Monaten kein Diabetes insipidus mehr vor. Die Patienten nahmen die in der Tabelle 9 angegebene Therapie nicht mehr ein.

Bei 6 weiteren Patienten (Tab. 9c) hielt die Polyurie bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung an, d. h. 5 bis 12 Monate,

Ein triphasischer Diabetes insipidus (RANDALL 1960) wurde nur bei zwei Patienten (Nr. 32, 40) mit länger dauerndem Diabetes insipidus beobachtet. Bei beiden Patienten normalisierte sich die Polyurie am zweiten postoperativen Tag, setzte aber am vierten beziehungsweise am dritten Tag wieder ein und hielt dann noch drei Wochen beziehungsweise vier Monate an.

3.1462 Einfluß von Operationsart und Sellawinkel

Während ein kurzdauernder Diabetes insipidus nach Eingriffen mit Vereisung in fast derselben Häufigkeit auftrat, wie nach Eingriffen ohne Vereisung, wurde ein längerdauernder Diabetes insipidus 11 mal nach Cryotherapie und nur einmal bei dem Patienten G. K. (Nr. 47) nach alleiniger Sellakurettage beobachtet. Bei diesem Patienten trat der Diabetes insipidus erst nach der zweiten Operation auf, wobei der erste Eingriff mit Vereisung durchgeführt worden war.

Bei Patienten mit kurzdauerndem Diabetes insipidus konnte kein Einfluß der Sellagröße auf die Häufigkeit des postoperativen Auftretens festgestellt werden. Dagegen trat ein längerdauernder Diabetes insipidus hauptsächlich bei Patienten mit zusätzlicher Cryotherapie und kleinem Sellawinkel α auf. Ein Sellawinkel α über 80° konnte nur bei folgenden drei Patienten gemessen werden:

1. bei dem Patienten F. S. (Nr. 18) mit $\alpha = 9$, der erst nach der zweiten transsphenoidalen Operation einen längerdauernden Diabetes insipidus bekam, aber schon nach der ersten Operation einen kurzdauernden hatte;
2. bei dem schon oben genannten Patienten G. K. (Nr. 47) mit $\alpha = 9$;
3. bei dem Patienten K. K. (Nr. 46).

Andererseits hatten von den 13 Patienten mit einem Sella-winkel α kleiner oder gleich 8° , die zusätzlich vereist worden waren, nur 4 Patienten keinen längerdauernden Diabetes insipidus bekommen. Von diesen wurden bei zweien (Nr. 35, 38) während beider Vereisungen jeweils nur Temperaturen bis -150°C erreicht, während bei den anderen Patienten der Tabelle 9 b und c immer zweimal -170° bis -190°C erreicht wurden; bei einer Patientin (Nr. 49) lag ein gering nach suprasellär entwickeltes Adenom vor und bei der Patientin A. H. (Nr. 34) war wegen der kleinen Sella nur einmal vereist worden. Nur einmal vereist wurde auch bei dem Patienten J. D. (Nr. 32), der ja auch trotz des sehr kleinen Winkels α (4°) die mildeste Form eines länger anhaltenden Diabetes insipidus hatte.

Bei Patienten mit kurzdauerndem Diabetes insipidus wurden die HGH-Spiegel in keinem höheren Prozentsatz normalisiert, als bei den anderen Patienten. Bei Patienten mit einem längerdauerndem Diabetes insipidus errechnete sich mit 75 % normalisierten HGH-Spiegeln nur ein gering besseres Ergebnis, als bei den zusätzlich vereisten Patienten (69 %).

3.1463 Therapie

Während des stationären Aufenthaltes bekamen die Patienten je nach Stärke und Manifestationstag der Polyurie Pitressintannat in Öl i. m., Tegretal beziehungsweise keine Medikamente. Eine Patientin bekam 3 Tage nach einem Therapieversuch mit Tegretal eine Allergie auf das Medikament. Die spätere Medikation ist in Tabelle 9 angegeben.

3.147 Ophthalmologische Veränderungen

3.1471 Besserung von präoperativen Gesichtsfelddefekten

Bei den 62 Operationen lagen 11 mal (18 %) - 4 mal bei Eingriffen mit Vereisung - Adenome mit suprasellärer Ausdehnung vor. Von diesen hatten 6 Patienten (55 %) vor der Operation eine Gesichtsfeldeinschränkung (Tab. 10).

Eine völlige Rückbildung der Skotome wurde bei 2 Patienten (50 %) und bei 4 Gesichtsfeldern erreicht (36 %).

Eine Besserung der Skotome nach der Operation wurde bei 3 Patienten (50 %) und bei 3 Gesichtsfeldern (27 %) erreicht. Da sich Gesichtsfelddefekte auch 1 Monat nach der Operation noch weiter bessern können (Nr. 50, 28), besteht bei der Patientin A. H. (Nr. 27) Aussicht auf weitere Rückläufigkeit der Skotome.

Nicht gebessert hatte sich die Amaurose des rechten Auges bei dem Patienten H. T. (Nr. 28), der 3 Wochen vor der Operation eine Hypophysenapoplexie hatte mit kompletter Ophthalmoplegie innerhalb von 4 Tagen, weiten lichtstarrten Pupillen, einer Ptosis und einer kompletten Oculomotoriusparese. Die Augenmuskelparesen bildeten sich nach der Operation wieder zurück.

Subjektiv nicht gebessert hatte sich auch die starke Gesichtsfeldeinschränkung des Patienten F. R. (Nr. 31), die schon ein Jahr vor dem transssphenoidalen Eingriff nach einer transkraniellen-subfrontalen Hypophysenoperation nachgewiesen worden war.

Von den zusätzlich vereisten Patienten hatte nur die Patientin G. L. (Nr. 50) einen Gesichtsfelddefekt vor der Operation. Bei ihr wurde eine gleichgute Rückbildung des Skotoms beobachtet (Tab. 10), wie bei den anderen Patienten, besonders wenn man die Größe des Adenoms in Betracht zieht, das sich bis in den dritten Ventrikel ausgedehnt hatte.

3.1472 Postoperativ entstandene Gesichtsfelddefekte

Nach 27 Operationen mit Vereisung traten bei 5 Patienten (19 %) erstmals nach der Operation Skotome auf, die bei 3 Patienten (11 %) bestehen blieben (Tab. 11).

Bei 2 Patienten bildeten sich die Skotome wieder ganz zurück. Bei einer Patientin besserte sich die Gesichtsfeldeinschränkung, aber es war auch ein halbes Jahr nach der Operation noch ein oberer Quadrantenausfall des linken Auges bestehen geblieben.

Ein bitemporales Para-Zentralskotom bei der Patientin F. M. (Nr. 39) und eine bitemporale Hemianopsie bei der Patientin O. B. (Nr. 36) zeigten auch 5 Monate nach der Operation noch keine Besserung gegenüber dem postoperativen Befund (Tab. 11), wobei die Patientin Nr. 36 schon vor der Operation eine maculanahe Unterscheidungsschwierigkeit hatte.

Bei dem Patienten G. K. (Nr. 47) trat nach der zweiten Operation, bei der nicht vereist worden war, vorübergehend eine temporale Gesichtsfeldeinschränkung des rechten Auges auf.

Bei dem Patienten K. K. (Nr. 46) bestand einen Monat nach der Operation mit Vereisung noch ein normales Gesichtsfeld. Innerhalb von 5 Monaten entwickelte sich dann langsam fortschreitend ein bitemporaler oberer Quadranten ausfall (Tab. 11). Beide Patienten haben eine große weite Sella mit einem großen Winkel β und bei beiden Patienten wurde nach der Operation kein Muskel in die Sella eingebracht.

3.15 Operationskomplikationen

3.151 Liquorfisteln

Nach 62 transssphenoidalen Operationen trat 9 mal eine Liquorfistel (= 14,5 %) auf, davon 6 mal nach Cryooperationen (= 22 %) und 3 mal nach Operation ohne Vereisung (= 8,5 %). Es lassen sich spontane Rhinoliquorrhöen in der ersten postoperativen Woche, von Spätrhinoliquorrhöen nach Monaten unterscheiden (Tab. 12).

3.1511 Mögliche Ursachen

Bei den zusätzlich vereisten Patienten bekamen von den 5 Patienten, deren Sella mit Dura, Kleber und Muskel verschlossen war, drei (= 60 %) eine Liquorfistel, von den 4 Patienten, deren Sella nur mit Muskel verschlossen war, einer (= 20 %).

Dagegen wurde bei den 6 nur auskurettierten Patienten, deren Sella mit Dura, Kleber und Muskel verschlossen war, keine Liquorfistel beobachtet. Andererseits traten nach den 16 Cryooperationen mit Dura und Kleber als Sellaverschluß nur zwei Liquorfisteln (= 12,5 %) auf (Tab. 12).

Eine Abhängigkeit von der Sellagröße bestand nicht; doch fiel auf, daß bei den 9 operierten Adenomen mit suprasellärer Ausdehnung keine Liquorfistel auftrat.

Bei 11 Patienten konnte intraoperativ, in der Regel aus dem vorderen Anteil des Diaphragma sellae, ein geringer Liquorfluß beobachtet werden. Von diesen bekamen 3 Patienten (= 27%; Nr. 9, 20, 40) postoperativ eine Liquorfistel.

Von den 10 öfters auf dem transssphenoidalen Weg operierten Patienten bekam nur die Patientin Nr. 20 nach dem zweiten Eingriff eine Liquorfistel. Eine höhere Liquorfistelgefährdung bei dem zweiten Eingriff auf transsphenoidalem Wege konnte also nicht festgestellt werden.

Bei den 5 Reoperationen zur Deckung der Liquorfistel fand der Operateur bei 3 Patienten die eingelegte Dura nicht in Situ (Nr. 20, 31, 48). Bei der Patientin O. B. (Nr. 36), der als Sellaverschluß nur 1 Muskelstückchen eingesetzt worden war, fand man dieses bei der Reoperation in der Mitte gespalten und von einer feinen Liquorstaße angedaut.

3,1512 Behandlung

Bei vier Patienten (Nr. 9, 40, 41, 43) sistierte die Liquorrrhö bereits nach wiederholter ausgiebiger Liquordrainage durch Lumbalpunktion. Bei 3 Patienten (Nr. 40, 41, 43) unterstützte vielleicht die zusätzliche Meningitis durch Vernarbung am Sellaboden den Verschuß der Liquorfistel.

Bei den anderen fünf Patienten (Nr. 11, 20, 31, 36, 48) mußte noch einmal auf transssphenoidalem Wege operiert werden und der Sellaboden mit zusätzlichen Lagen lyophilisierter Dura und Kleber bedeckt werden. Bei der Patientin B. H. (Nr. 11) besteht nach ihren Angaben in einem Brief noch immer eine Liquorfistel. Bei zwei Patienten war nach der Operation kein Liquorfluß mehr beobachtet worden.

Zwei Patienten (Nr. 31, 36) wurden, als die Liquorfistel nach der Reoperation immer noch nicht verschlossen war, ein Mitteldruckventil nach HAKIM eingesetzt. Danach stand die Liquorfistel bei dem Patienten F. R. (Nr. 31) 22 Tage nach ihrem Beginn und bei der Patientin O. B. (Nr. 36) 40 Tage danach. Bei dieser Patientin wurde sogar zweimal erfolglos eine transssphenoidale Deckung der Liquorfistel versucht - 2 und 36 Tage nach dem Beginn. Sie hatte schon vor der Hypophysenoperation einen Hydrozephalus mit einer 3. Ventrikelgröße von 9 mm im Echo, der sich nach Ventillegung zurückbildete (3. Ventrikel 3 mm). Ein erhöhter Liquordruck wurde während der Ventillegung nicht gemessen.

3.16 Meningitiden

Fünf Patienten (Tab. 13) bekamen eine Meningitis. Der Hirnhautentzündung ging in allen Fällen eine intraselläre Vereisung und eine spätere Liquorfistel voraus. Bezogen auf die Cryooperation entspricht dies einer Meningitishäufigkeit von 19 %.

Bei einem Patienten (Nr. 28), der ohne Vereisung operiert worden war und keine Liquorfistel hatte, wurde ein meningeales Reizsyndrom mit einer Höchstzellzahl von 2000/3 beobachtet, das in drei Tagen unter 2 g Binotal täglich abklang.

Alle Patienten, deren Sella zusätzlich mit Muskel verschlossen worden war und die eine Liquorfistel hatten, bekamen auch eine Meningitis, während von 5 Patienten, deren Sella ohne Muskel verschlossen worden war und die eine Liquorfistel entwickelten, nur eine Patientin (Nr. 20) zusätzlich an einer Meningitis erkrankte.

Bei 4 Patienten traten die Meningitiden 2 bis 9 Tage nach Beginn der Liquorfistel unter stationärer Antibiotikaphylaxe auf. Wahrscheinlich konnte deshalb mikrobiologisch nie ein Erreger nachgewiesen werden. Bei der Patientin K. F. (Nr. 43), die erste Symptome einer Meningitis zu Hause, einen Monat nach der Entlassung aus der Klinik bemerkte, wurde als Meningitiserreger *Hämophilus influenzae* aus der Liquorkultur gezüchtet.

3,161 Behandlung

Die Patientin K. F. (Nr. 43) erhielt zu Anfang Paraxin und Binotal und erholte sich auf eine gemäß dem Antibio-gramm gegebene Therapie von 15 mal 120 mg täglich Gentamyzin.

Bei der Patientin F. S. (Nr. 18) blieb die Pleozytose nach 12-tägiger Therapie mit Albiotik unverändert und sank erst unter täglich 12 g Cephalotin innerhalb von vier Tagen auf 230/3 Zellen ab. Auch bei der Patientin B. G. (Nr. 40) konnte in 11 Tagen mit 160 mg Refobacin täglich die Zellzahl nur auf 1400/3 gesenkt werden, normalisierte sich aber innerhalb von 7 Tagen unter täglich 8 g Cephalotin.

Bei der Patientin T. H. (Nr. 41) wurde die Therapie sofort und erfolgreich mit täglich 12 g Cephalotin begonnen. Nach Absetzen am 6. Tag kam es zu einer klinischen Verschlechterung der Symptomatik, die nach erneuter Applikation von zwei Tage 8 g und neun Tage 3 g Cephalotin endgültig abklang.

Bei der Patientin O. B. (Nr. 36) führte sofortige Cephalotintherapie mit 12 g täglich über 12 Tage zum Abklingen der Meningitis, wobei nach 5 Tagen bereits nur noch eine Pleozytose von 111/3 Zellen bestand.

3,17 Blutungen

Bei der Patientin Nr. 36 kam es anlässlich einer Ventiloperation zur Beseitigung der Liquorfistel zu einer Blutung im Bereich der Nasenschleimhaut, da beim Absaugen des Cavum Nasi in der Narkose noch nicht verheilte Mukosa verletzt worden war. Die Schleimhautgefäße mußten koaguliert werden.

3.18 Letalität

Bei einer der ersten transssphenoidalen Operationen wurde bei der Curretage des Adenoms, das offenbar seine Tumorkapsel durchbrochen hatte (Patient W. H., Nr. 29), ein Gefäß des Zirkulus Willisi verletzt. Trotz sofortiger transkranieller subfrontaler Trepanation, bei der ein intracerebrales Hämatom mit Einbruch in den Seitenventrikel entfernt wurde, verstarb die Patientin nach zwei Tagen am Versagen der zentralen vegetativen Regulation.

3.19 Befunde nach transnasalem Zugang

3.191 Untersuchungsergebnisse

Nasennebenhöhlen:

Die Sinus maxillares und frontales waren bei allen untersuchten Patienten frei, die Keilbeinhöhle war bei 33 % frei und als Folge der Operation bei 67 % verschattet. Ein Zusammenhang zwischen dieser Verschattung und Beschwerden von Seiten der Nase oder der Zahl der transsphenoidalen Operationen bestand nicht.

Septumperforationen:

Von den 21 Patienten, bei denen auf dem Wege zur Sella Anteile des Nasenseptums reseziert worden waren (transseptale Operation vor Mitte 1972), fand sich bei 14 (= 62 %) eine Perforation des Nasenseptums. Von den 20 untersuchten Patienten, die später submucös paraseptal operiert worden waren, hatte nur der Patient J. R. (Nr. 19) eine Septumperforation. Bei ihm konnte bei starker Septumdeviation die Schleimhaut nicht in toto erhalten werden.

3.192 Frühe postoperative Beschwerden

Die nach der Operation gelegte Nasentamponade wurde am ersten Tag nach der Operation entfernt. Wegen Schwellung der Submukosa war die Nasenatmung in der Regel 3 bis 5 Tage behindert. Therapeutisch wurde eine Nasenemulsion mit Privin (Privin 1/1000 0,2; Menthol 0,1; Lanolin 25,0; Paraffin perliq.ad 50) und manchmal zusätzlich auch Tanderil gegeben.

Fast alle Patienten gaben an, daß bis zu 2 - 6 Wochen nach der Operation noch täglich bis einmal wöchentlich harte Borken aus der Nase abgegangen seien. Zuvor hatten viele Patienten Mißempfindungen, wie Kribbeln und Spannen am Nasenrücken empfunden. Manche Patienten störten auch unangenehme Gerüche in der Nase während dieser Zeit. Bei zwei Patienten (Nr. 12, 13) war postoperativ das Geruchsvermögen für ungefähr ein halbes Jahr stark eingeschränkt, kehrte aber wieder vollständig zurück. Außer diesen Beschwerden wurde von den Patienten nichts angegeben und nach dieser Zeit - die folgenden Patienten ausgenommen - traten keine Beschwerden von seiten der Nase mehr auf.

3.193 Bleibende Beschwerden

Bleibende Beschwerden von seiten der Nase gaben 9 von 42 Patienten (= 21 %) an.

Von diesen 9 Patienten hatten 8 (= 19 %) nur leichte Beschwerden, 3 Patienten (Nr. 6, 17, 24) gaben Trockenheitsgefühle in der Nase an, die sie aber nicht als störend empfanden. Alle hatten eine Septumperforation und zwei eine leichte Septumdeviation.

3 Patienten klagten über immer noch anhaltenden Abgang von Borken aus der Nase. Die eine Patientin (Nr. 4) hat eine große Septumperforation in der Mitte des Nasenseptums, an der sich das Sekret täglich ansammelt. Bei der Patientin F. S. (Nr. 20) kommen alle Wochen zum Teil eitriges Borken aus der Nase, außerdem hat sie oft schlechte Gerüche in der Nase und zusätzlich eine Septumperforation. Bei der dritten Patientin (Nr. 37) kommen nur alle drei Wochen eitriges Borken. Sie hat keine Septumperforation, aber sie nahm die Nasenemulsion mit Privin ohne Unterbrechung seit der 6 Monate zurückliegenden Operation.

Die Patientin F. M. (Nr. 39) gab an, daß sie auch bei der Nachuntersuchung, 5 Monate nach der Operation, noch schlechte Gerüche in der Nase empfinde. Bei der Untersuchung konnte nur eine kleine umschriebene Stelle mit gereizter Schleimhaut gefunden werden. Alle Patienten bekamen eine heilende Nasenemulsion verschrieben (Ungt. Bepanthen 15,0; A-Vicotrat ol. ad 30).

Bei dem Patienten F. N. (Nr. 13) ist durch eine Septumdeviation die Nasenatmung behindert. Eine operative Korrektur ist vorgesehen. Die Patientin E. D. (Nr. 10) war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bereits ein Jahr beschwerdefrei. Zuvor litt sie aber 2 Jahre lang unter dem Abgang von eitrigem Borken alle Monate, wobei sie die ganze Zeit Otriven nahm. Nach Absetzen des Otrivens und einer Kamillendampftherapie vergingen die Beschwerden. Bei der Untersuchung fand man nur eine Septumperforation.

Die Patientin M. G. (Nr. 45) hat als einzige schwere Störungen. Sie gab an, daß sie alles verfälscht und schlecht rieche. In der HNO-Klinik wurde eine Kakosmie bei Verwachsung der linken oberen Muschel diagnostiziert.

Zu betonen ist, daß alle Patienten mit schlechten Gerüchen in der Nase einem HNO-Arzt vorgestellt wurden und in keinem Fall eine Nasenschleimhautatrophie festgestellt worden war. Es liegt also bei keinem Patienten eine Ozäna vor.

Bleibende Nasenbeschwerden hatten 32 % (7/22) der auf dem transseptalen Wege operierten Patienten (Nr. 4, 6, 13, 17, 20, 24, 45) und nur 10 % (2/20) der auf dem paraseptalen Wege operierten Patienten (Nr. 37, 39). Von den 14 Patienten mit einer Septumperforation hatten 57 % (8) Nasenbeschwerden.

3.110 Postoperative Leistungsfähigkeit

3.1101 Frühe postoperative Phase

Alle Patienten waren mindestens bis zur postoperativen HVL-Funktionsdiagnostik 6 Wochen nach der Operation, meist aber bis 3 bis 4 Monate danach vom Hausarzt krankgeschrieben. Die Patienten gaben aber oft an, daß sie sich schon früher arbeitsfähig gefühlt hätten. So hatten von den Hausfrauen die Mehrzahl ihren Haushalt nach der Entlassung aus stationärer Behandlung (um den 10. Tag post Operationem) gleich alleine versorgt.

3.1102 Spätere Arbeitsfähigkeit

86 % der befragten Patienten (35 von 42) gingen nach der Operation der selben Arbeit nach wie vorher (Tab. 14).

5 Hausfrauen (Tab. 14) gaben aus folgenden Gründen ihre Berufstätigkeit auf:

- die Patientin O. B. (Nr. 36) wegen einer postoperativ entstandenen bitemporalen Hemianopsie und Visusverminderung ihren Beruf als Zuehfrau;
- die Patientin T. H. (Nr. 41) wegen anhaltender Kopfschmerzen und starker Abgeschlagenheit seit ihrer Meningitis (siehe dort) ihren Beruf als Verkäuferin;
- zwei Patientinnen wegen Müdigkeit und Konzentrationschwäche ihren Beruf als Buchhalterin. Beide Patientinnen klagten gleichzeitig über ihre depressive Stimmungslage. Hormonell waren sie ausreichend substituiert, Unabhängig von der Krankheit und der Operation leidet die Patientin F. M. (Nr. 39) seit dem Tod ihres Mannes, der zeitlich mit der Operation zusammenfiel, an einer reaktiven Depression und kann ihre Landwirtschaft nicht mehr versorgen. Sie ist in psychiatrischer Behandlung.

Rentner:

In der mit Altersrentner bezeichneten Gruppe der Tabelle 14 sind zwei Hausfrauen, die wegen ihres Alters ihren Haushalt mit einer Hilfe versorgen (Nr. 5, 30), wobei die Patientin M.N. (Nr. 30) die Hilfe erst nach der Operation nahm. Ein dritter Patient (Nr. 52) ist ein sowohl prä-, wie postoperativ rüstiger Rentner.

Die beiden unter "Akro-berentet" angeführten Patienten (Nr. 20, 33) der Tabelle 14 sind auch nach der Operation wegen akromegaler Beschwerden (hauptsächlich Athralgien) wie schon vorher, arbeitsunfähig.

3,1103 Leistungsfähigkeit

Bei der Nachuntersuchung gaben von 42 befragten Patienten 9 an, daß sie sich körperlich leistungsfähiger fühlten seit der Operation, 21 hatten keine Veränderung berichten können und 12 Patienten fühlten sich jetzt weniger leistungsfähig. Es fiel auf, daß besonders viele der Patienten, die sich weniger leistungsfähig fühlten, gleichzeitig über eine Veränderung ihrer Stimmungslage berichteten (Tab. 15).

3,111 Psychische Veränderungen

Präoperativ wurden nur von 3 Kranken psychische Veränderungen angegeben. Eine Patientin klagte über verminderten Antrieb (Nr. 5), eine über Depressionen (Nr. 1). Bei einem Patienten (Nr. 22) lag vor der Operation eine manifeste Psychose vor.

Von 35 befragten Patienten gaben 20 (= 57 %) keine psychischen Veränderungen postoperativ an, 8 (= 23 %) berichteten über zeitweilig depressive Stimmungslagen, 4 (= 11,5 %) glauben reizbarer, beziehungsweise aggressiver geworden zu sein.

Umgekehrt besserten sich bei 3 Patienten, die beiden oben genannten mit eingerechnet, präoperative Verstimmungen (= 8,5 %): bei zweien stieg der Antrieb nach der Operation und bei einer Patientin klangen die Depressionen ab.

3.2 Andere hormonaktive Hypophysenadenome

3.21 Operationsverlauf

Es wurde bei den Patienten mit den anderen hormonaktiven Hypophysenadenomen 17 mal auf dem transsphenoidalen Wege ein Hypophysenadenom entfernt, dabei wurde 4 mal zusätzlich vereist. Der allgemeine Operationsverlauf entspricht dem der akromegalen Patienten (siehe dort). Lange Operationszeiten über 5 Stunden kamen keine vor. Eine Bluttransfusion bekam nur die Patientin D. P. (Nr. 54), die wegen ihrer atrophischen Nasenschleimhaut auf dem transmaxillo-transsphenoidalen Wege operiert worden war. Sie hatte mit 1,1 Liter den einzigen über 0,8 Liter liegenden Blutverlust dieser Patientengruppe.

Die Sella wurde in allen Fällen mit lyophilisierter Dura und Gewebekleber verschlossen; einmal noch zusätzlich mit Muskel.

Komplikationen wie eine Liquorfistel oder eine Meningitis traten nicht auf. Kein Patient verstarb nach der Operation.

3.22 FORBES-ALBRIGHT-Syndrom

3.221 Patientinnen

Es wurde bei 7 Patientinnen (Tab. 16) mit einem FORBES-ALBRIGHT-Syndrom in vorwiegend jugendlichem Alter ein Hypophysenadenom entfernt. Bei der Patientin C. H. (Nr. 56) wurde bei der ersten Operation zunächst nur Gewebe zur histologischen Kontrolle entnommen, da Zweifel bestanden, ob ein Adenom vorlag. 14 Tage später konnte dann das

histologisch als Adenom vom Mischtyp identifizierte Gewebe selektiv entfernt werden. Bei der Patientin R. W. (Nr. 59) wurde nach der Kurretage zusätzlich vereist; ein Jahr zuvor war bei einer transkraniellen subfrontalen Operation keine totale Tumorexstirpation erreicht worden. Die Patientin A. S. (Nr. 57) war 4 Jahre vor der Operation schon ohne Erfolg bestrahlt worden.

3.222 Histologie und Elektronenmikroskopie

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung wurde zweimal ein chromophobes Adenom und dreimal ein Adenom vom Mischtyp gefunden. Von zwei Patienten liegt kein histologischer Befund vor. Bei allen elektronenmikroskopisch untersuchten Adenomproben (keine von der Patientin C. H., Nr. 56) fanden sich prolaktinbildende Zellen (HACHMEISTER 1974; v. WERDER, FAHLBUSCH et al. 1973). Bei der Patientin R. W. (Nr. 59) fanden sich in klassischer Form Prolactin-Granula, wie bei Schwangerenzellen des HVL (HACHMEISTER, et al. 1972).

3.223 Operationsergebnisse

3.2231 Endokrinologische Ergebnisse (Tab. 16)

Bei zwei Patientinnen wurden die präoperativ erhöhten Prl-Spiegel durch die Operation nicht beeinflusst (Nr. 53, 58). Bei drei Patientinnen konnten die Prl-Spiegel gesenkt werden: einmal auf ungefähr die Hälfte (Nr. 59) und zweimal auf ungefähr ein Viertel des Ausgangswertes (Nr. 54, 57) in die Nähe der Normalwerte.

Die Patientin C. H. (Nr. 56) hatte nach der Operation normale Prl-Werte, gebar 9 Monate nach der Operation gesunde Zwillinge und 1 Jahr darauf noch einen gesunden Jun-

gen. Nach beiden Geburten trat eine normale Laktation ein.

Eine normale Periodenblutung und eine vollständige Normalisierung der Gonadenfunktion trat nur bei der Patientin C. H. (Nr. 56) auf. Die Patientin R. W. (Nr. 59) beobachtete aber nach der Operation zyklusmäßig alle 30 Tage Schmierblutungen.

Die Galaktorroee konnte bei zwei Patientinnen beseitigt werden (Nr. 54, 56), dabei sistierte die Laktation bei der Patientin C. H. (Nr. 56) am zweiten Morgen nach der Operation. Bei drei Patientinnen nahm die Galaktorrhoe ab (Nr. 53, 57, 58), bei den anderen beiden Patientinnen trat keine Änderung ein.

Zwei Patientinnen gaben die präoperativen Kopfschmerzen nicht mehr an.

HVL-Insuffizienzen (Tab. 16):

Die Patientin C. H. (Nr. 56) hatte nach der Operation eine vorrübergehende leichte sekundäre NNR-Insuffizienz. Bei der vorbestrahlten Patientin A. S. (Nr. 57) waren vor und nach der Operation die HGH-Werte ungenügend stimulierbar, ebenso bei der schon transkraniell operierten Patientin R. W. (Nr. 59), die nach der transssphenoidalen Operation noch zusätzlich eine sekundäre Schilddrüseninsuffizienz bekam. Bei ihr ist eine Substitutionstherapie mit 2 Tabletten Novothyral täglich nötig.

3.2232 Postoperativer Diabetes insipidus

Einen Diabetes insipidus hatte nur die Patientin R. S. (Nr. 55). Er trat am ersten Tag nach der Operation auf mit einer höchsten Urinausscheidung von 4 Liter/Tag wäh-

rend des stationären Aufenthaltes, normalisierte sich vom 4. bis 7. Tag und hielt danach noch 6 Wochen mit einer Urinausscheidung von 3 Liter/Tag an. Als Therapie bekam die Patientin in der ersten Woche Tegretal, 3 Tabletten täglich, später noch zusätzlich Vasopressinspray.

3.2233 Ophthalmologische Veränderungen

Ein präoperatives Parazentralskotom des rechten Auges bei der Patientin R. W. (Nr. 59) konnte durch die Operation nicht gebessert werden (Tab. 10). Dagegen bildete sich bei der Patientin K. B. (Nr. 58) ein oberer Quadrantenausfall des rechten Auges vollständig zurück (Tab. 10). Postoperative Gesichtsfeldverschlechterungen wurden nicht gefunden.

3.2234 Therapie mit CB₁₅₄

Zur weiteren Senkung der postoperativ abgefallenen, aber noch nicht normalisierten Prl-Spiegel wurde bei einigen Patientinnen (Tab. 16) eine Therapie mit CB₁₅₄ (2 Br-alpha-ergocryptin; LUTTERBACK et al, 1971) eingeleitet. Danach konnten bei der Patientin D. P. (Nr. 54) die Prl-Spiegel bis in den oberen Normbereich gesenkt werden, bei der Patientin A. S. (Nr. 57) wurden die Basalwerte fast normal und bei der Patientin S. L. (Nr. 53) konnten diese noch zusätzlich gesenkt werden.

3,23 NELSON-TUMOREN

3,231 Patienten

6 Patienten mit NELSON-Tumoren wurden transssphenoidal operiert (Tab. 17). Bei der Patientin R. E. (Nr. 60) wurde der Eingriff nach einem Jahr wegen unverändert hoher ACTH-Spiegel und unveränderter Hyperpigmentierung wiederholt. Die Sella war bis auf geringe Adenomreste, die zusätzlich entfernt wurden, leer. Bei dem Patienten R. H. (Nr. 64) mußte nach einem Jahr wegen eines zu diesem Zeitpunkt invasiv wachsenden Tumors zusätzlich transkranieell-subfrontal operiert werden. Bei der ersten Operation dieses Patienten und bei der Patientin S. M. (Nr. 63) wurde intrasellär vereist. Bei der Patientin A. L. (Nr. 61) wurde wegen Kinderwunsches versucht, eine selektive Tumorexstirpation vorzunehmen und daher auf die Cryosonde verzichtet. Sie gebär 1 1/2 Jahre nach der Operation ein Kind.

3,232 Histologische und Elektronenmikroskopie

Die lichtmikroskopische Untersuchung des Tumors ergab bei zwei Patienten ein chromophobes Adenom, bei zwei anderen konnte das Adenom nicht näher differenziert werden. Nur bei einer Patientin (Nr. 63) wurde hyperplasiogenes HVL-Gewebe gefunden. Dieses zeigte auch elektronenmikroskopisch keine ACTH-bildenden Zellen, obwohl sonstige Hinweise für ein neoplastisch verändertes Gewebe vorlagen. Bei den anderen 5 Patienten wurde elektronenmikroskopisch ein typischer ACTH-produzierender Tumor diagnostiziert.

3.233 Operationsergebnisse

3.2331 Endokrinologische Ergebnisse

Der Hormonexzess konnte bei keinem der untersuchten Patienten durch die Operation vollständig beseitigt werden. Die Pigmentierung normalisierte sich bei zwei Patienten, bei drei anderen verminderte sie sich nach der Operation und bei zwei Patienten blieb sie, nach vorübergehender Abblassung, unverändert (Tab. 17).

Präoperative partielle HVL-Insuffizienzen bei zwei Patienten erholten sich nach der Adenomentfernung (Tab. 17). Nach der Operation hatten die zweimal operierte Patientin (Nr. 60) und die beiden zusätzlich vereisten Patienten (Nr. 63, 64) eine komplette HVL-Insuffizienz.

Alle Patienten nehmen seit der beidseitigen NNR-Exstirpation in der Regel 25 mg, zum Teil bis 40 mg, Hydrokortison und 1 Tablette Fludrokortison. Bei zwei Patienten werden außerdem seit der Operation des Hypophysenadenoms Schilddrüsenhormone, bei zwei anderen 250 mg Testosteron alle 3 Wochen (einmal wegen starker Osteoporose) verordnet.

3.2332 Diabetes insipidus

Bei dem Patienten J. K. (Nr. 65) trat vom 4. bis 9. postoperativen Tag eine kurze polyurische Phase mit einer maximalen Urinausscheidung von 2,5 Liter/Tag auf, die keiner Therapie bedurfte. Die Patientin S. M. (Nr. 63), die zusätzlich vereist worden war, bekam am ersten Tag nach der Operation einen Diabetes insipidus mit einer Urinausscheidung von 3,5 Liter, normalem Urinvolumen vom 2. bis 4. Tag und erneuter Polyurie nach dem 4. postoperativen Tag mit 2 Liter täglicher Ausscheidung.

3,234 Ophthalmologie

Bei der Patientin Nr. 63 war es innerhalb von zweieinhalb Monaten zu einem rasch progredienten Chiasmasyndrom (Tab. 10) gekommen. Bei der Operation wurde vorwiegend derbfaseriges, auch nach suprasellär wachsendes Tumorge-
webe entfernt. Der Gesichtsfelddefekt, sowie die Visus-
minderung waren postoperativ rückläufig.

Bei dem Patienten R. H. (Nr. 64) verschlechterte sich das vor der transssphenoidalen Operation nachgewiesene Pa-
razentralskotom (Tab. 10) nach einem freien Intervall von einem Jahr rapide durch ein extrakapsulär und invasiv
suprasellär wachsendes Tumorreizidiv. Nachdem es innerhalb von Wochen zu einer totalen Ophthalmoplegie gekommen war,
wurde der paraselläre und der Chiasmabereich transkraniell-
subfrontal freigelegt und ein invasiv unter die Dura und um den Nervus Oculomotorius wachsendes Adenom entfernt.

(Um ein ähnlich invasiv, parasellär unter der Dura in das Planum sphenoidale eingewachsenes Adenom handelte es sich bei einer, sonst in dieser Arbeit nicht behandelten Patientin, die nur transkraniell operiert worden war. Bei ihr war es eineinhalb Jahre nach einer auswärtigen intra-
sellären ⁹⁰Y-Implantation zu einer einseitigen Oculomotorius-
parese gekommen).

3.24 Morbus CUSHING

Bei dem Patienten R. E. (Nr. 66; Tab. 17) mit einem Morbus CUSHING, wurde 1971 primär ein Hypophysenadenom entfernt. Die Symptome des Morbus CUSHING begannen 6 Jahre vor der Hypophysenoperation mit einer Gewichtszunahme von 78 auf 90 kg, die typische Plethora des Gesichts bestand seit 2 Jahren (FAHLBUSCH, MARGUTH 1973, Abb. 1b).

Vor der Operation wurde eine normal große Sella ($a = 5$; $b = 7$) gefunden, doch der doppelt konturierte Sellaboden ließ auf einen einseitigen raumfordernden Prozeß in der Sella schließen. 6 Monate nach der Hypophysenoperation war das Körpergewicht auf 78 kg gesunken, das Gesicht unauffällig, die Striae hatten sich soweit möglich zurückgebildet und ein vor der Operation mit einer Tablette Euglucon täglich behandelter Diabetes mellitus hatte sich bis auf eine latente diabetische Stoffwechsellage gebessert. Die präoperativ mit 150/105 erhöhten Blutdruckwerte normalisierten sich nach der Operation auf 105/75.

Die Adynamie und der Libido- und Potenzverlust (bei normalen Gonadotropinwerten), die sich zwei Jahre vor der Operation entwickelt hatten, normalisierten sich nach der Operation wieder völlig.

Vor der Operation lagen stark erhöhte Cortisolspiegel vor, die auf Insulinhypoglykämie nicht stimulierbar und mit Dexamethason nicht supprimierbar waren, im ACTH-Test aber noch höher anstiegen. Nach der Operation normalisierten sich die Cortisolspiegel und es konnte ein normaler Cortisol-Tagesrhythmus, sowie eine normale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse nachgewiesen werden (MÜLLER, mündl. Mitt.). Der präoperativ bis auf die Gonadenfunktion nicht insuffiziente HVL (Tab. 17) blieb auch nach der Operation intakt, so daß der Patient keiner Hormonsubstitution bedarf.

3.25 TSH und Prolaktin produzierender Tumor (n=1)

Bei der Patientin I. N. (Nr. 67) fiel schon mit 10 Jahren ein Kropf auf. Mit 17 Jahren wurde sie das erste Mal strumektomiert, bekam danach Thyroidea sicca und mußte trotzdem mit 19 Jahren erneut wegen einer hyperthyreoten Struma mit substernalreichendem Anteil strumektomiert werden. Seit ihrer Menarche mit 15 1/2 Jahren hatte sie eine Hypo- und Oligomenorrhoe mit Abständen zwischen den einzelnen Blutungen bis zu 9 Monaten und seit ein- einhalb Jahren eine Amenorrhoe. Seit zweieinhalb Jahren hatte sich zusätzlich eine Galactorrhoe eingestellt.

Präoperative Befunde: Bei der Patientin lag eine mittel vergrößerte Sella (a = 8, b = 10) vor mit doppelt konturierter Boden. Eine supraselläre Tumorausdehnung konnte ausgeschlossen werden, entsprechend bestanden keine ophthalmologischen Ausfälle. Die peripheren Schilddrüsenhormone lagen bei einer Substitutionstherapie mit einer Tablette Novothyral täglich im Normbereich (T_4 = 12,4 µg %, T_3 = 25 %). Doch wurden hohe basale TSH-Werte (12 bis 30 ng) gefunden, die mit TRH nicht stimulierbar und mit 100 µg Thybon täglich nicht supprimierbar waren. Mit CB₁₅₄ konnten die TSH-Werte auf 6,7 ng gesenkt werden. Ebenso erhöht fanden sich die basalen Prolaktinwerte mit 3000 ng/ml, die gleichsinnig mit CB₁₅₄ auf 750 ng gesenkt werden konnten. Die Wachstumshormonwerte sowie das Cortisol zeigten sowohl normale Basalspiegel, wie normale Stimulierbarkeit. Trotz der Periodenstörungen waren auch die LH-Spiegel vor und nach Stimulation mit LRH im Normbereich (HORN, FAHL-BUSCH et al, 1975).

Operation:

Bei der Operation wurde grau-bläuliches, weich bis derbfaseriges Adenomgewebe entfernt, das histologisch einem Hypophysenadenom vom Mischtyp entsprach. Danach wurde mit der Crysonde vereist. Die Sella wurde mit einem Stück-

chen Muskel, 2 Lagen lyophilisierter Dura und Histoakrylkleber verschlossen.

Operationsergebnis:

Bereits 8 Stunden nach der Operation hatte die Patientin normale TSH- und Prolaktinspiegel.

8 Tage nach der Operation waren die Prolaktinspiegel auf 288 ng abgefallen und stiegen nach TRH-Gabe auf 314 ng/ml an, die TSH-Spiegel lagen unter der Nachweisgrenze und 30' nach TRH-Gabe bei 0,9 ng/ml. Auch die Laktation war eine Woche nach der Operation nicht mehr nachweisbar. Die HGH-Spiegel lagen mit 0,9 ng/ml im unteren Normbereich, waren aber im Insulinhypoglykämietest nicht stimulierbar. Die NNR-Funktion war intakt.

Am ersten postoperativen Tag trat ein Diabetes insipidus mit einer maximalen Urinausscheidung von 3 Liter/Tag auf. Stationär bekam die Patientin 3 Tabletten Tegretal täglich und in 2-tägigem Abstand 3 mal Pitressintannat in Öl intramuskulär. Nach der Entlassung hatte die Patientin noch 4 Monate eine erhöhte Urinausscheidung mit 3 Liter/Tag ohne Therapie, die sich danach normalisiert hatte.

3.26 Postoperative Leistungsfähigkeit

Der frühe postoperative Verlauf entspricht den schon vorher gemachten Ausführungen bei den akromegalen Patienten. In der späteren Zeit übten alle Patienten dieser Gruppe dieselbe berufliche Tätigkeit wie vor der Operation aus. Nach Befragen gaben 2 Patientinnen (29 %) mit FORBES-ALBRIGHT-Syndrom und der Patient mit Morbus CUSHING eine nach der Operation subjektiv bessere Leistungsfähigkeit an; die anderen Patienten hatten keine Veränderung bemerkt.

3.27 Befunde nach transnasalem Zugang

3.271 Untersuchungsergebnisse

Die Röntgenbefunde fielen entsprechend den Befunden bei den akromegalen Patienten aus. Bei der Untersuchung der Nase hatten 33 % der vor Mitte 1972 operierten Patienten eine Nasenseptumperforation, von den später auf dem paraseptalen Wege operierten Patienten wurde bei keinem eine Septumperforation gefunden.

3.272 Bleibende Beschwerden

Beide Patienten mit einer Septumperforation berichteten über leichte Nasenbeschwerden, der Patient R. E. (Nr. 66) über Trockenheitsgefühle in der Nase und manchmal blutiges Nasensekret, die Patientin R. W. (Nr. 59) über Borkenabgang alle Monate.

Die Patientin R. S. (Nr. 55) hat eine starke Septumdeviation, die die Nasenatmung auf einer Seite verhindert. Eine operative Korrektur ist vorgesehen.

Bei der Patientin R. E. (Nr. 60) sank nach der 2. Operation der Nasenrücken etwas ab. Schon bei der ersten Operation war das gesamte Nasenseptum reserziert worden. Als Folge einer HNO-ärztlichen Korrektur war die Nase zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wieder normal geformt.

3.3 Zusammenfassung der wichtigsten Operationskomplika- tionen

	Operationen mit Vereisung n = 31	Operationen ohne Vereisung n = 48	alle Operationen n = 79
Letalität			
- akromegale Pat.	0	1/35 = 3 %	1/62 = 1,6 %
- andere Pat.	0	0	0
- alle Pat.	0	1/48 = 2 %	1/79 = 1,3 %
Meningitis			
- akromegale Pat.	5/27 = 19 %	0	5/62 = 8 %
- andere Pat.	0	0	0
- alle Pat.	5/31 = 16 %	0	5/79 = 6 %
Liquorfistel			
- akromegale Pat.	6/27 = 22 %	3/35 = 9 %	9/62 = 15 %
- andere Pat.	0	0	0
- alle Pat.	6/31 = 19 %	3/48 = 6 %	9/79 = 11 %
Postop. Skotome			
- akromegale Pat.	4/27 = 15 %	0	4/62 = 6 %
- andere Pat.	0	0	0
- alle Pat.	4/31 = 13 %	0	4/79 = 5 %
Bleibender Diabe- tes insipidus			
- akromegale Pat.	5/27 = 18 %	1/35 = 3 %	6/62 = 10 %
- andere Pat.	0	0	0
- alle Pat.	5/31 = 16 %	1/48 = 2 %	6/79 = 8 %
Vorübergehender Diabetes insipidus			
- akromegale Pat.	10/27 = 37 %	7/35 = 20 %	17/62 = 27 %
- andere Pat.	2/4 = 50 %	2/13 = 15 %	4/17 = 23 %
- alle Pat.	12/31 = 39 %	9/48 = 19 %	21/79 = 27 %

4. DISKUSSION

4.1 Akromegalie

4.11 Operationsindikationen

Die Operation akromegaler Patienten ist aus drei Gründen indiziert (FAHLBUSCH, MARGUTH 1973):

- a) Eine vitale Indikation besteht bei sehr großen Tumoren, die in den dritten Ventrikel und den Hypothalamus einwachsen, beziehungsweise nach temporal zu ausgedehnt sind.
- b) Eine ophthalmologische Indikation ergibt sich bei suprasellärer Tumorausdehnung mit Chiasmasyndrom, besonders bei Blutung in das Adenom mit akuter Sehverschlechterung.
- c) Die endokrinologische Indikation hat bei florider Akromegalie die Beseitigung des Wachstumshormonexzesses zum Ziel. Durch den Überschuß an Wachstumshormon wird die Lebenserwartung akromegaler Patienten gegenüber Gesunden - unter anderen durch die Entwicklung einer Visceromegalie mit Herzinsuffizienz und durch die fortlaufende Verschlimmerung eines Diabetes mellitus - um das Zwei- bis Dreifache (WRIGHT et al. 1970) verkürzt. Außerdem sind als Folge der Stoffwechselstörungen auch Athropathien, die kosmetischen Veränderungen und das Karpaltunnelsyndrom zu nennen.

4.12 Therapiearten

Die ideale Therapie der Akromegalie sollte den raumfordernden Prozeß und den Hormonexzeß unter Erhaltung der übrigen HVL-Funktionen bei möglichst geringer Morbiditäts- und Letalitätsrate beseitigen. Doch zur Zeit wird dieses Ziel

besonders die schnelle und vollständige Beseitigung des Hormonexzesses noch von keiner Methode voll zufriedenstellend erreicht. Es werden folgende Therapiearten bei der Akromegalie und größtenteils auch bei den anderen hormonaktiven Hypophysenadenomen angewandt:

a) zwei offene operative Verfahren

- die subfrontale-transkranielle Operation (RAY et al. 1968, SCHARPIUS et al. 1973, RUF et al. 1973),
- und die heute meist bevorzugte transsphenoidale Operation (GUIOT et al. 1959, BURIAN et al. 1970, HARDY et al. 1971, KAUTZKY et al. 1973, FAHLBUSCH, GRATZL 1973, KINNMAN 1973)

b) zwei thermische Verfahren

- die stereotaktische Cryohypophysektomie (RAND et al. 1964, LAZARUS et al. 1966, ADAMS et al. 1968, MADDY et al. 1969, SYDNEY et al. 1972, LEVIN et al. 1972, CROSS et al. 1972)
- und die stereotaktische Hitzekoagulation (ZERVAS et al. 1970)

c) drei strahlentherapeutische Verfahren

- die stereotaktische Implantation von ^{90}Y oder ^{192}Ir in das Adenom (HARTOG et al. 1965, KAUFMANN et al. 1966, CONWAY et al. 1969, SZIKLA et al. 1970, CLAURE et al. 1972, MUNDINGER et al. 1973, PIOTROWSKY et al. 1973)
- die konventionelle Hochvoltbestrahlung (ROTH et al. 1970, LAWRENCE 1971, ALOIA et al. 1974)
- und die Protonenbestrahlung (KJELLBERG et al. 1968, LAWRENCE et al. 1970)

d) die medikamentöse Behandlung

Während frühere Versuche - z. B. mit Metoxyprogesteron oder Carbamezepin - keine reproduzierbaren Erfolge brachten (v. WERDER 1975), scheint die Einführung von CB_{154} auch als medikamentöse Therapie der Akromegalie aussichtsreich zu sein (KÖBBERLING et al. 1975).

4.13 Die transssphenoidale Hypophysenoperation bei Akromegalie

4.131 Indikation und Erfolge

Sehr große nach suprasellär entwickelte Tumore, die das Leben des Patienten vital gefährden, sind auch heute noch eine absolute Indikation für die transkraniell-subfrontale Operation. Auch nach antero-, postero- und parasellär zu entwickelte Adenome lassen sich nur auf dem subfrontalen Weg erreichen. Eine weitere Indikation ergibt sich, falls das Hypophysenadenom nach suprasellär zu die Adenomkapsel durchbrochen hat, weil bei der Curettage des Adenoms eine Verletzung der Gefäße des Cirkulus Willisi möglich ist. Klare neuroradiologische Hinweise für diese Situation gibt es nicht. Ein enger Sellaeingang in Verbindung mit einem Chiasmasyndrom und Anhebung der Cisterna Optico-Chiasmatis bei der Pneumocisternographie gilt als verdächtig (mündl. Mitteilung MARGUTH, FAHLBUSCH).

Doch ist auch in diesen Fällen, wegen des hohen Rezidivrisikos beziehungsweise einer persistierenden floriden Akromegalie eine zweizeitige Operation mit nachfolgendem transssphenoidalen Eingriff (BURIAN et al. 1970) zu überlegen.

In unserem Krankengut wurden von 1970 bis 1974 nur drei akromegale Patienten - alle zu Anfang der transssphenoidalen Operationsserie - auf dem transkraniellen Weg operiert (zwei Patienten wegen stark suprasellärer Tumorausdehnung, ein Patient wegen multipler NNH-Eiterungen). Allgemein ist für hormonaktive Adenome eine ausgeprägte supraselläre Tumorausdehnung der Ausnahmefall.

Bei jedem Patienten mit suprasellärer Tumorausdehnung - mit und ohne Chiasmasyndrom - ist ausschließlich die Operation indiziert (MARGUTH, FAHLBUSCH 1969). Falls kein zu großer Tumor vorliegt, ist die transsphenoidale Operation vorzuziehen.

Ein präoperativer Gesichtsdefekt konnte in diesem Krankengut bei 83 % (5/6) der Patienten gebessert werden, davon bei 33 % normalisiert. KINNMAN (1973) berichtet nach transsphenoidaler Operation über 77 % gebesserter Gesichtsfelddefekte, davon sogar 64 % Normalisierungen. Nach subfrontaler Operation akromegaler Patienten besserten sich bei RAY et al. (1968) 73 % der präoperativen Skotome. Dieses Ergebnis, das gering schlechter als unsere Werte ist, gibt keine Veranlassung, bei ophthalmologischer Indikation der transkraniellen subfrontalen Operation den Vorrang zu geben. An einer größeren Fallzahl haben die Erfahrungen mit nach suprasellär entwickelten inaktiven Adenomen gezeigt, daß der transsphenoidale Eingriff bessere ophthalmologische Ergebnisse erbringt, als der transkraniale (BOTZLER in Vorb.).

Für stereotaktische Verfahren, wie für die stereotaktische Cryohypophysektomie stellt eine supraselläre Adenomausdehnung eine absolute Kontraindikation dar (MADDY et al. 1969, CONWAY et al. 1969), nicht aber für unsere Kombinationsmethode der zusätzlichen Vereisung nach vorheriger Curettage. Komplikationen sind nicht zu befürchten (3.1471), da ja das kälteleitende Tumorgewebe im Bereich der suprasellären Strukturen beseitigt wurde und so rein intrasellär vereist wird.

Auch bei Eingriffen mit vitaler oder ophthalmologischer Indikation ist die Beseitigung des Hormonexzesses ein Hauptanliegen der therapeutischen Bemühungen. Doch ist der Nachweis einer floriden Akromegalie mit erhöhten HGH-Spiegeln in jedem Falle Grund zur Behandlung. Diese Indikation, bei der alle vorher genannten Therapiearten angewandt werden, wird heute häufiger als früher gestellt.

Um den Therapieerfolg beurteilen zu können, sind in jedem Falle Messungen der Wachstumshormonspiegel nötig. Klinische Angaben über die Rückbildung akromegaler Symptomatik haben nur begrenzten Wert, da solche Besserungen auch im Falle noch erhöhter HGH-Werte bei nicht wenigen Patienten beobachtet werden (3,1451). Die Beurteilungskriterien für eine Normalisierung des Hormonexzesses, beziehungsweise eine Heilung der Akromegalie, an Hand der Dynamik von Wachstums-Hormonspiegeln dürften nicht leicht sein und werden derzeit erst - unter Beteiligung der Münchner Arbeitsgruppe (Neurochirurgische und II. Medizinische Universitätsklinik) - von der Studiengruppe für Akromegalie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie erarbeitet. In unserem Krankengut wurden HGH-Basalspiegel bis 8 ng/ml oder gering höhere Basalspiegel (Nr. 7, 9), die unter Glukosebelastung auf mindestens 8 ng/ml supprimierbar waren, als normalisiert angesehen.

Wahrscheinlich können Patienten mit postoperativ normalisierten HGH-Werten - wie auch HEUSER und RAND (1973) annehmen - in einem hohen Prozentsatz als geheilt angesehen werden. Denn frühere Beobachtungen ergaben, daß fast die Hälfte der Rezidive in den ersten 3 Jahren nach der Operation auftraten (MARGUTH et al. 1964) und in diesem Krankengut stieg bis maximal 4 Jahre nach der Operation nur bei einer Patientin ein postoperativ normaler HGH-Wert innerhalb eines Jahres wieder pathologisch an (3,142). Dabei ist zu diskutieren, ob der als normal angenommene niedrige HGH-Wert vielleicht ein unterster Schwellenwert von - bei Akromegalen - stark schwankenden HGH-Werten (HUFF, v. WERDER 1974) war oder ob ein Rezidiv von einem verbleibendem Adenomrest ausging.

Vergleicht man die Ergebnisse anderer Therapieverfahren in Bezug auf die Normalisierung der Wachstumshormonwerte (Tab. 18), mit denen der transssphenoidalen Operation (Tab. 18 und Tab. 3), so ist diese der Hochvoltbestrahlung und der transkraniellen subfrontalen Operation deutlich überlegen, wobei die Angaben nach transkranieller Operation (RAY et al. 1968, RUF et al. 1973) schlecht vergleichbar sind, da in beiden Serien von 40 % (RUF et al. 1973) beziehungsweise 54 % (RAY et al. 1968) der operierten Patienten keine postoperativen HGH-Werte vorliegen. Bei der Stereotaktischen Implantation von ^{90}Y erzielten nur CONWAY et al. (1969) ähnlich hohe Erfolgs, doch berichten sie nur über 8 Patienten. FRASER (1969) dagegen gibt nur bei 52 % der Patienten normalisierte HGH-Werte an (Tab. 18).

Mit der Protonenbestrahlung werden teilweise (LAWRENCE et al. 1973) sehr gute, wenn auch Spätresultate, erzielt. Nachteilig ist das nur langsame Abfallen der Wachstumshormonwerte über Jahre, zumal sich dadurch akromegale Veränderungen und Stoffwechselstörungen, wie der Diabetes mellitus, auch nach der Behandlung noch verschlechtern können. Dargestellt am Beispiel des Karpaltunnelsyndroms erzielte LAWRENCE (1970) nur bei 42 % der Patienten eine Besserung; in unserem Krankengut dagegen konnte ein Karpaltunnelsyndrom bei 92 % der Patienten gebessert, davon bei 60 % behoben werden. Auch ist zu bedenken, daß ab einem gewissen Stadium im Krankheitsverlauf pathologische Veränderungen nicht mehr rückbildungsfähig sind. Dies zeigte sich in diesem Krankengut bei dem Patienten R. J. (Nr. 19), der trotz normalisierter HGH-Spiegel ein halbes Jahr nach der Operation an einem Herzinfarkt als Folge der bei Akromegalien typischen Visceromegalie mit Herzinsuffizienz verstarb.

Vergleicht man die Häufigkeit normalisierter HGH-Werte in dieser Serie mit den Angaben in der Literatur (Tab. 18), muß die Unterschiedlichkeit des Krankengutes berücksichtigt werden. Wachstumshormonspiegel normalisieren sich nach dem Eingriff nämlich umso häufiger, je niedriger die präoperativen HGH-Spiegel liegen und je kleiner das Adenom ist (3,141). Die Ergebnisse nach Zweitoperationen lagen auch deshalb ungünstiger, weil die HGH-Werte vor der ersten Operation sehr hoch (über 70 ng) lagen, beziehungsweise das Adenom sehr groß war.

So ist auch verständlich, wieso nach Operation ohne Vereisung die Quote der normalisierten HGH-Werte - mit 46 % (15/33) bezogen auf alle Operationen - beziehungsweise mit 58 % (15/26) nach der Erstoperation - schlechter, als manche Angaben in der Literatur ist (Tab. 18). In HARDY's (1973) Krankengut hatten zum Beispiel über 80 % der Patienten präoperative HGH-Werte bis nur 40 ng; diese konnten in 80 % normalisiert werden. Bei der vergleichbaren Gruppe unserer Patienten ergaben sich nach Operation ohne Vereisung sogar bei 84 % normalisierte HGH-Werte; doch macht der Anteil der Patienten mit solch niedrigen HGH-Werten an der Gesamtzahl der ohne Vereisung operierten Patienten bei uns nur 37 % aus. Eine Abhängigkeit der Erfolgsbilanz von der Höhe der HGH-Basalwerte läßt sich auch am Krankengut von HAMBERGER (KINNMAN 1973) aufzeigen. Dessen Ergebnisse sind ebenfalls mit unseren Erfahrungen vergleichbar, betrachtet man - wie bei uns - erstens nur HGH-Werte bis 8 ng als normal und schlüsselt man zweitens wiederum die prozentuale Normalisierung der HGH-Werte nach den präoperativen Ausgangswerten auf.

4.132 Nachteile der transssphenoidalen Operation

Als Nachteile der transssphenoidalen Operation fielen im wesentlichen Gesichtsfeldverschlechterungen, Meningitiden, Liquorfisteln und ein postoperativer Diabetes Insipidus auf. Hierbei mußten bei der Kombinationsmethode mit Vereisung wegen des radikaleren Vorgehens zur Beseitigung des Hormonexzesses höhere Komplikationsraten in Kauf genommen werden.

Komplikationen wie sie nach transkraniell-subfrontalem Vorgehen als Folge des intraduralen Eingriffes auftreten, - z. B. das Frontallappenhämatom, die subdurale Nachblutung, spätere cerebrale Krampfanfälle, eine Anosmie - sind bei dieser Methode nicht zu erwarten. Auch ist nicht mit der sarkomatösen Entartung der Resthypophyse zu rechnen, wie sie nach Bestrahlung in seltenen Fällen beobachtet wurde (LAWRENCE et al, 1973).

Auch ein Sellaabszeß, der nach ^{90}Y -Implantation bei HARTOG et al. (1965) in 36 % der Fälle auftrat, wurde in diesem Krankengut nicht beobachtet, wohl aber zweimal in unserer Operationsserie der hormoninaktiven Tumoren (BOTZLER in Vorb.),

4.1321 HVL-Insuffizienzen

HVL-Insuffizienzen traten nach der Operation mit Vereisung - 71 % partielle und 59 % komplette - in höherem Prozentsatz auf, als nach anderen Therapiearten. Aber auch nach transkraniellen Eingriffen wird von manchen Autoren über ähnlich hohe HVL-Ausfälle berichtet - RUF et al. (1973) 62 % und SCRIBA (1969) 67 % partielle HVL-Insuffizienzen. Außerdem betrachten auch andere Autoren, wie RAY et al. (1968) und KINMAN (1973), die sogar der totalen Hypo-

physektomie zur Beseitigung der Floridität der Akromegalie den Vorzug geben, Vorderlappeninsuffizienzen wegen der guten Substitutionsmöglichkeiten als eher nebensächlich.

Auffällig war andererseits, daß selbst nach dem Eingriff mit Vereisung noch bei 7 Patienten - davon hatten 6 normale HGH-Werte - die Gonadenfunktion intakt war. Nach klinischen Erfahrungen ist aber bekannt, daß die gonadotropen HVL-Funktionen am empfindlichsten sind und meist als erste Partialfunktion im Gefolge des Adenomwachstums ausfallen. Entsprechend fand auch SAGLAM et al. (1972) bei der experimentellen Vereisung - allerdings normaler Hypophysen von Rhesusaffen - daß die Gonadenfunktion schon bei -100°C in allen Fällen ausfiel, während die HGH-Sekretion erst bei -150°C sistierte und die Cortisolspiegel erst bei -190°C bei allen Versuchstieren abgefallen waren. Deshalb muß erwartet werden, daß trotz Vereisung restliches HVL-Gewebe in Kapsel- und Diaphragmabereich vom Eiskegel nicht in allen Fällen irreversibel geschädigt wird.

4.1322 Diabetes insipidus

Ein postoperativer Diabetes insipidus trat nach der Operation ohne Vereisung - 3 % bleibender und 20 % vorübergehender Diabetes insipidus - seltener auf als von den meisten anderen Autoren berichtet wird: nach ^{90}Y -Implantation - 6 % bleibender und 17 % vorübergehender - (CLAURE et al. 1972); nach stereotaktischer Cryohypophysektomie - 4 % bleibender und 17 % vorübergehender - (SYDNEY et al. 1972); nach transkranieller Operation - 17 % bleibender und 79 % vorübergehender - (RAY et al. 1969); und nach transsphenoidaler Operation - 7,5 % bleibender und 52 % vorübergehender - (KINNMAN 1973).

Erwartungsgemäß fand sich nach der Operation mit zusätzlicher Vereisung ein Diabetes insipidus häufiger - in 18,5 % ein bleibender und in 37,5 % ein vorübergehender. Hierbei ist der Vergleich der Prozentzahlen beim bleibenden Diabetes insipidus besonders problematisch, da die einzelnen Literaturangaben auf verschieden lange Nachbeobachtungszeiten zurückgehen.

Bei der Suche nach Gemeinsamkeiten bei den unterschiedlichen Manifestationsarten des Diabetes insipidus erwies sich die Einteilung der Patienten in eine Gruppe mit kurzdauerndem Diabetes insipidus - nur während der ersten postoperativen Woche - und eine mit längerdauerndem als vorteilhaft. Hierbei ist bei den theoretischen Überlegungen zu berücksichtigen, daß bei einigen Autoren (zum Beispiel RANDALL et al, 1960) - vielleicht wegen zu kurzer Nachbeobachtungszeiten - jeder längerdauernde postoperative Diabetes insipidus als bleibender bezeichnet wurde. Zur Entstehung eines postoperativen Diabetes insipidus sind folgende Hypothesen bekannt:

Ein kurzdauernder Diabetes insipidus kann nach Schädigung und nach Entfernung des HHL oder nach geringfügiger Verletzung des Hypophysenstiels auftreten (RANDALL et al, 1960). Bei einem längerdauernden Diabetes insipidus ist eine schwere Schädigung des Hypophysenstiels oder der Eminentia mediana anzunehmen (RANDALL et al, 1960). Hierbei soll die Polyurie umso ausgeprägter sein, je näher der Schaden am Nucleus supraopticus und paraventricularis liegt (TÖNDURY 1972). Nach diesen Hypothesen ist es verständlich, daß ein kurzdauernder Diabetes insipidus in diesem Krankengut unabhängig von Sellagröße und Operationsart als Folge einer direkten HHL-Schädigung auftrat (3,1462). Auch wird ein häufigerer längerdauernder Diabetes insipidus nach Cryotherapie bei Patienten mit kleinem Sellawin-

kel α verständlich, denn bei diesen Patienten läßt sich wegen der geringeren Sellatiefe eher eine Ausdehnung der Kältefront in Richtung Hypothalamus erwarten, als bei Patienten mit größerem Sellawinkel α . In Zukunft könnte man vielleicht die Diabetes-insipidus-Häufigkeit bei Patienten mit einem Sellawinkel α kleiner oder gleich 8° durch Erniedrigung der Vereisungstemperaturen auf -150°C herabsetzen. Unter diesen Bedingungen bekamen zwei Patientinnen bei normalisierten HGH-Werten keinen Diabetes insipidus (3,1462),

Eine genauere Klassifizierung des postoperativen Diabetes insipidus (RANDALL et al. 1960) bot sich in diesem Krankengut nicht an und ist auch nach neueren Urinkonzentrationsmessungen in kurzen Zeitabschnitten (BINDER, FAHL-BUSCH in Vorb.) nicht mehr so eindeutig möglich.

4.1323 Ophthalmologische Komplikationen

Vorübergehende Augenmuskelparesen werden nach stereotaktischer Cryohypophysektomie (SYDNEY et al. 1972) ^{90}Y -Implantation (MUNDLINGER et al. 1967) und auch nach Protonenbestrahlung (KJELLBERG et al. 1968) bei bis zu 14 % der Patienten beobachtet. Hier bewährt sich offenbar der offene transssphenoidale Zugang zur Sella mit direkter Sicht im Vereisungsgebiet, da in dieser Serie die Hirnnerven III, IV und VI auch nach zusätzlicher Vereisung nie geschädigt wurden.

Bleibende Gesichtsfeldausfälle werden nach ^{90}Y -Implantation (SZIKLA et al. 1970) und nach Protonenbestrahlung (KJELLBERG et al. 1968) bei 5 % und nach stereotaktischer Cryohypophysektomie (SYDNEY 1972) bei 4 % der Patienten gefunden. Nach der transssphenoidalen Operation ohne zusätzliche Vereisung fand sich dagegen in diesem Krankengut bei

keinem Patienten eine bleibende und nur bei einem Patienten eine vorübergehende Gesichtsfeldeinschränkung. Dagegen traten bei 22 % der zusätzlich vereisten Patienten Skotome auf - davon 15 % bleibende. Diese höhere Komplikationsrate läßt sich bei diesem radikalen Operationsverfahren durch mehrere Schädigungsfaktoren erklären:

- 1) durch das Absinken des Chiasmas mit der Kapsel in die leere Sella;
- 2) durch Kälteschädigung des Chiasmas bei unmittelbarem Kontakt der Sonde mit der Kapsel, sowie ohne direkten Kontakt bei dünner Kapsel beziehungsweise nicht kapselartig verändertem Diaphragma sellae;
- 3) als Folge einer basalen Meningitis.

ad 1)

Über Gesichtsfelddefekte durch Einsinken des Chiasmas in die leere Sella (Symptom oder "empty Sella") wird auch nach Hypophysenbestrahlung berichtet (WELCH et al. 1971; OBRADOR 1972; OLSON et al. 1972). Bei der offenen transphenoidalen Operation bevorzugen manche Autoren wie GUIOT deshalb in weite leere Sellen prophylaktisch nach der Operation Füllmaterial zu geben, wozu unter anderem Nasenknorpel (OLSON, GUIOT et al. 1972) und Muskel (OBRADOR et al. 1972; OLSON, GUIOT et al. 1972) empfohlen wird.

Bei den Patienten (Nr. 46, 47), deren bleibender, beziehungsweise vorübergehender Gesichtsfelddefekt wahrscheinlich auf diese Weise entstanden ist, war bei weiter Sella (b = 13 bzw. 14) kein Muskel in die Sella eingebracht worden. Dieselben Voraussetzungen treffen auch auf die Patientin M. G. (Nr. 45) zu, doch ist hier ein Vereisungsschaden genauso wahrscheinlich.

ad 2)

Gesichtsfelddefekte durch lokale Kälteeinwirkung können auch nach stereotaktischer Cryohypophysektomie eintreten (SYDNEY et al. 1972). In diesem Krankengut kann der Gesichtsfelddefekt außer bei der schon erwähnten Patientin (Nr. 45) noch bei drei anderen Patienten (Nr. 39, 48, 52) als Folge der Vereisung entstanden sein - davon bei zwei Patienten nur vorübergehend -. Hierbei könnte die Kälteeinwirkung vielleicht Durchblutungsstörungen im darüberliegenden Chiasma verursachen, wie es REMKY (1973) auch bei Gesichtsfelddefekten durch supraselläre Adenomausdehnung vermutet. Doch liegt das Chiasma normalerweise 1 cm vom Diaphragma sellae entfernt (REMKY 1973), was eine Kälteschädigung bei normaler Chiasmalage unwahrscheinlich werden läßt. Da aber die Gesichtsfelddefekte, die hier als Vereisungsschäden diskutiert wurden, bis auf einen (Nr. 45) nach der theoretischen Lokalisation einer Schädigung des vorderen Chiasmawinkels entsprächen (REMKY 1973), ist auch denkbar, daß bei diesen Patienten ($3/27 = 11\%$) ein zu weit zurückliegendes - "postfixed" - Chiasma optikum vorgelegen haben könnte. Anatomische Veränderungen im Chiasmabereich sind von BERGLAND et al. (1968) nach autoptischen Untersuchungen bekannt. Diese Autoren fanden ebenfalls in 11 % ein "postfixed" Chiasma optikum. Inwieweit die auffallende Prozentzahlenübereinstimmung einen Zufallsbefund darstellt, muß bei den bekannterweise sehrvariablen Faserverläufen im Chiasma optikum offen bleiben.

ad 3)

Bei der Patientin O. B. kommen als Ursachen der bitemporalen Hemianopsie mit Visusminderung außer einer Chiasmanschädigung durch die Vereisung noch die Schädigung durch die postoperative Meningitis sowie eine Verschlechterung der präoperativen makulanahen Unterscheidungsschwäche in Frage.

4.1324 Liquorfisteln

Liquorfisteln sind nach allen transssphenoidalen Operationen zu erwarten. Nach der Operation ohne Vereisung trat bei 8,5 % der Patienten eine Liquorfistel auf. Dies entspricht in etwa den Erfahrungen anderer Autoren mit der transssphenoidalen Operation, die über eine Liquorfistelhäufigkeit von 5 % (KINNMAN 1973; KAUTZKY et al. 1973) berichten. Auch nach stereotaktischen Eingriffen treten in 6 % (SZIKLA et al. 1970; SYDNEY et al. 1972) Liquorfisteln auf, und RAY (1968) berichtet sogar über 17 % Liquorfisteln nach transkranieller Hypophysenoperation.

Somit werden nach der offenen transssphenoidalen Operation Liquorfisteln nicht häufiger gefunden, als nach den anderen Hypophyseneingriffen. Nach der Operation mit Vereisung trat eine postoperative Liquorfistel allerdings bei 22 % der Patienten auf.

Als Ursache der Liquorfistel nach stereotaktischen Eingriffen, beziehungsweise nach der transssphenoidalen Operation vermuten BERGLAND et al. (1968) einen Arachnoideaprolaps in die Sella durch ein zu weites Loch im Diaphragma sellae, wie sie es bei über 20 % ihrer Untersuchungen fanden. Doch die oben genannten viel niedrigeren Prozentzahlen widersprechen dieser Hypothese. Eher könnte ein zu dünn angelegtes Diaphragma sellae Vorbedingung für eine postoperative Liquorfistel sein, wie es von denselben Autoren in 10 % gefunden wurde (BERGLAND et al. 1968). Diese Theorie würde auch erklären, daß bei Patienten mit suprasellärer Adenomausdehnung in diesem Krankengut nie eine Liquorfistel auftrat; denn erfahrungsgemäß weisen diese Adenome eine derbe Tumorkapsel auf, die die Sella zusätzlich gegen den Liquorraum abschließt, während rein intraselläre Adenome nur durch das Diaphragma vom Liquorraum getrennt sind.

Das häufigere Auftreten von Liquorfisteln nach der Operation mit zusätzlicher Vereisung ist vielleicht durch einen fasertexturlösenden Vereisungsschaden am Diaphragma sellae zu erklären. Oder die Vereisung schädigt den Sellaboden so, daß nach der Operation dessen Ränder nekrotisch werden und die aufgeklebte lyophilisierte Dura ihren Halt verliert.

Eine Herabsetzung der Liquorfistelhäufigkeit nach der Operation würde einen wesentlichen Fortschritt für die transssphenoidale Operation bedeuten, besonders, da die Behandlung der Liquorfistel in einigen Fällen sehr langwierig war (3.1512). Das zusätzliche Einbringen von Muskel in die Sella, wie es OBRADOR (1972) beim "empty Sella-Syndrom" erfolgreich anwandte, erwies sich in dieser Serie nicht als günstig. Bei den zusätzlich vereisten Patienten trat in diesem Falle eine Liquorfistel sogar deutlich häufiger auf (3.1511).

4.1325 Meningitiden

Nach der Operation ohne Vereisung wurde in diesem Krankengut keine Meningitis und nur ein meningeales Reizsyndrom beobachtet. Auch KINNMAN (1973) beobachtete nur bei 2,5 % der transssphenoidal operierten Patienten eine sehr milde verlaufende Meningitis. Nach der kombinierten Operation mit zusätzlicher Vereisung traten in 18,5 % Meningitiden auf. Auch nach stereotaktischer Cryohypophysektomie werden hohe Meningitisquoten angegeben:
19 % (RAND et al. 1969); 15 % (CROSS et al. 1972); 4 % (SYDNEY et al. 1972).

Es fiel also auf, daß Meningitiden in diesem Krankengut nur nach vorausgehender Liquorfistel und nur bei zusätzlicher Cryotherapie auftraten. Offenbar finden auf der Liquorstraße ascendierende Erreger in dem durch die Vereisung

denaturierten Gewebe einen idealen Nährboden, wie es auch die Meningitishäufigkeit nach Cryohypophysektomie wahrscheinlich erscheinen läßt. Da auch ein in die Sella eingebrachter Muskel einen von der Körperabwehr isolierten Bakteriennährboden darstellt, wird sein ungünstiger Einfluß auf die Meningitishäufigkeit (3,16) verständlich. Deshalb sollte als Füllstoff für große Sellen ein weniger bakterienfreundliches Gewebe bevorzugt werden.

Die Antibiotikaprophylaxe, die auch andere Autoren mit langjähriger Erfahrung angeben (u. a. HARDY et al. 1973), hat sich in diesem Krankengut nicht bewährt. Manche Autoren, wie KAUTZKY (mündl. Mitteilung) geben sogar gezielte Antibiotikaprophylaxe nach einem präoperativ angefertigten Nasenabstrich, ohne daß die Anzahl der Meningitiden in einem vergleichbaren Krankengut geringer wäre. Da die in dieser Serie aufgetretenen Meningitiden aber dann auf viele Antibiotika nicht mehr ansprachen und da bei der Resistenzbestimmung keine Keime mehr wuchsen, wurde nach diesen Erfahrungen mit bis jetzt guten Ergebnissen keine Antibiotikaprophylaxe mehr gegeben.

Bei den Meningitiden ohne Bakteriennachweis hat sich in allen Fällen Cephalotin in hoher Dosierung gut bewährt (3,161). Doch ist bei diesen gegen mehrere Antibiotika resistenten Meningitiden zu bedenken, daß Cephalotin bei entzündeten Meningen zwar in ausreichender Konzentration im Liquor nachgewiesen werden kann (LERNER 1964; BROWN et al. 1970) und auch gegen Cephalotin gram positive Erreger meist empfindlich sind, dagegen nur wenige gram negative Erreger (PERKINS et al. 1966).

4.1326 Letalität

Nach dem Eingriff mit Vereisung ist kein Patient verstorben. Bei den insgesamt 62 transssphenoidalen Operationen akromegaler Patienten verstarb eine Patientin (= 1,6 %). Auch KINNMAN berichtet bei 80 Operationen an akromegalen Patienten nur über einen Todesfall (= 1,25 %). Niedrigere Prozentzahlen werden nur von wenigen Autoren genannt, so eine Letalität von 0 % nach extrakorporaler Bestrahlung (z. B. LAWRENCE et al, 1973; KJELLBERG et al, 1974; ROTH et al, 1970) und ebenso nach subfrontaler-transkraniieller Operation (RAY et al, 1968), bei allerdings nur 24 Patienten.

4.1327 Postoperative Nasenbeschwerden

Einen anderen Zugang zur Keilbeinhöhle wegen etwaiger postoperativer Nasenbeschwerden, als den transnasalen zu bevorzugen, ist nicht nötig, da - falls überhaupt postoperative Nasenbeschwerden auftraten - diese die Patienten meist wenig belasten. Auch ist zu betonen, daß in diesem Krankengut - bis auf die Patientin M. G. (Nr. 45) - vorhandene Nasenbeschwerden behoben oder zumindest stark gemildert werden konnten. Dagegen sind Geruchstörungen wie Anosmien, die nach transkraniellen subfrontalen Eingriffen bei bis zu 50 % (RAY et al, 1968) der Patienten zurückbleiben, nicht therapierbar. Außerdem ging seit Anwendung der paraseptalen Operationsmethode im vorliegenden Krankengut die Häufigkeit postoperativer Nasenbeschwerden stark zurück. So hatten von den transseptal operierten Patienten noch 32 % Nasenbeschwerden, von den paraseptal operierten nur mehr 2 (= 10 %), wobei bei einer Patientin (Nr. 37) sehr wahrscheinlich der zu lange Gebrauch der abschwellenden Nasen-

emulsion Ursache der Beschwerden war. Für die leichten Nasenbeschwerden bei den transseptal operierten Patienten - wie Trockenheitsgefühle und Borkenabgang - könnte die Nasenseptumperforation mitverantwortlich sein. Bei dem paraseptalen Operationsweg ist diese normalerweise nicht mehr zu befürchten (3,193).

Die Untersuchungen bei den Patienten mit anderen hormon-aktiven Hypophysenadenomen ergaben ein entsprechendes Ergebnis (3,272).

4.133 Postoperative Arbeitsfähigkeit

Die Arbeitsfähigkeit verminderte sich in diesem Krankengut nur bei 14 % der Patienten, damit waren noch 76 % voll erwerbstätig. Die im Vergleich dazu schlechteren Ergebnisse anderer Autoren - nach transssphenoidaler Operation 50 % voll erwerbstätig (SCHARPIUS et al. 1973); nach ^{196}Ir -Implantation 46 % voll erwerbstätig (MUNDINGER et al. 1973); nach subfrontaler Operation 54 % voll erwerbstätig (RUF et al. 1973) - sind vielleicht durch größere Tumorausdehnung oder längere präoperative H6H-Aktivitätszeit zu erklären. Außerdem sind oft psychische Faktoren Ursache einer nach der Operation verminderten Erwerbstätigkeit, wie RUF et al. (1973) in ihrem Krankengut fanden. Auch in unserem Krankengut konnte bei den 6 Patienten, die nach der Operation ihre Arbeit aufgaben, nur bei 2 Patienten eine somatisch begründbare Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit gefunden werden (3,1102). Besonders auffällig wurde die Bedeutung psychischer Faktoren bei den subjektiven Angaben der Patienten über ihre körperliche Leistungsfähigkeit (3,1103); denn über die Hälfte der Patienten, deren Leistungsfähigkeit nach der Operation gesunken war,

gaben gleichzeitig eine depressive Stimmungslage an.

Besonders hinzuweisen ist auf zwei Patienten (3.1102), die wegen der bereits präoperativ bestehenden Beschwerden auch nach der Operation nicht arbeitsfähig waren. Sie verdeutlichen nochmals, wie wichtig eine rechtzeitige Diagnostik und Therapie ist.

4.2 FORBES-ALBRIGHT-Syndrom

Das FORBES-ALBRIGHT-Syndrom (FORBES et al. 1954) als Kombination einer Amenorrhoe mit einer Galaktorrhoe bei vergrößerter Sella, ist symptomatisch abzugrenzen von einer Amenorrhoe bei anderen sellären raumfordernden Prozessen. Eine Galaktorrhoe kann, wenn auch selten, mit einer Akromegalie vergesellschaftet sein. Im Falle einer Galaktorrhoe mit Amenorrhoe bei normaler Sella spricht man bei postpartalem Auftreten von einem CHIARI-FROMMEL-Syndrom, bei spontanem Auftreten von einem ARGONZ-DEL-CASTILLO-Syndrom.

Beim FORBES-ALBRIGHT-Syndrom dagegen liegt ein Prolaktin produzierendes Hypophysenadenom vor (FRIESEN et al. 1972; HACHMEISTER et al. 1972; v. WERDER et al. 1973). Durch Prolaktinbestimmungen in den letzten Jahren wurde allerdings bekannt, daß die für das FORBES-ALBRIGHT-Syndrom obligate Hyperprolaktinämie auch bei anderen sellären raumfordernden Prozessen beobachtet werden kann (TURKINGTON 1972; v. WERDER 1975).

Alle unsere Patientinnen mit FORBES-ALBRIGHT-Syndrom waren jahrelang wegen sekundärer Amenorrhoe und Kinderwunsches in gynäkologischer Behandlung. Zum Teil war das spätere Auftreten der Galaktorrhoe der Anlaß zur genaueren endokrinologischen und neurochirurgischen Untersuchung. Anscheinend haben die Tumoren im Gegensatz zur Akromegalie und zum NELSON-Syndrom eine langsame aber stetige Wachstumstendenz; denn nur bei 2 von 7 Patientinnen lagen stärker vergrößerte Sellen und leicht nach suprasellar ausgedehnte Tumoren vor. Bei diesen Patientinnen hatten nach der Anamnese die Galaktorrhoe (3 und 11 Jahre) und die Amenorrhoe (13 und 20 Jahre) am längsten bestanden. Auch hatten diese Patientinnen die höchsten basalen Prolaktinspiegel.

Ziel des therapeutischen Eingriffes ist es, den raumfordernden Prozeß zu beseitigen und die Prolaktinspiegel zu senken.

Hierbei ist der operative Eingriff bei großer Sella und suprasellärer Tumorausdehnung sowie bei sehr hohen Prolaktinspiegeln, die sich allein durch CB_{154} nicht senken lassen, absolut indiziert (v. WERDER 1975).

Der raumfordernde Prozeß konnte mit dem transssphenoidalen Vorgehen bei allen Patientinnen beseitigt werden. Neuroradiologische oder endokrinologische Hinweise für ein erneutes Tumorwachstum fanden sich nicht (bei einem Beobachtungszeitraum bis zu 3 Jahren).

Allerdings gelang eine Normalisierung der Prolaktinspiegel durch die Operation allein nur bei einer Patientin (14 %). Zum derzeitigen Erkenntnisstand sollte deshalb angestrebt werden, die Prolaktinspiegel soweit zu senken, daß sie zumindest unter der Therapie mit CB_{154} normalisiert werden können und eine normale Gonadenfunktion erreicht wird (v. WERDER 1975), wie es bei 2 unserer Patientinnen gelang.

Da nur bei einer Patientin zusätzlich vereist worden war, ist über die Erfolgsaussichten der kombinierten transssphenoidalen Operation beim FORBES-ALBRIGHT-Syndrom noch keine Aussage möglich.

Da eine Hyperprolaktinämie im Gegensatz zum Wachstumshormonexzess keine bisher bekannten schädlichen Stoffwechselwirkungen besitzt, bleibt abzuwarten, welchen Effekt nicht normalisierte Prolaktinspiegel auf den weiteren Krankheitsverlauf, insbesondere auf die Möglichkeit eines erneuten Tumorwachstums haben.

4.3 NELSON-Tumoren und Morbus CUSHING

In unserem Krankengut konnten zwei Arten von NELSON-Tumoren unterschieden werden, schnellwachsende Tumoren mit einer Tendenz zu extrasellärem (supra- und besonders parasellärem) und invasivem Wachstum, sowie langsamerwachsende Tumoren, die zu keiner starken Sellavergrößerung führen. Eine langsame Wachstumstendenz kann aber offenbar auch in eine schnelle umschlagen. So ist auffällig, daß ein als hyperplasiogen identifizierter Tumor (Nr. 63) bis ein Jahr nach der NNR-Operation keinerlei Symptome verursachte, dann aber innerhalb von zweieinhalb Monaten zu einer zunehmenden Gesichtsfeldeinschränkung führte. Bei einem anderen Patienten entwickelte sich nach der transssphenoidalen Operation ein invasiv wachsendes Adenom und ebenso bei einer auswärtig mit ^{90}Y behandelten Patientin (3.234). Ähnlich beobachtete auch ROVIT et al. (1969), daß 30 % aller NELSON-Tumoren expansiv und invasiv wachsen. Von LAWRENCE et al. (1973) wurden 6 Patienten mit NELSON-Tumoren mit dem Cyclotron bestrahlt. Davon verstarb einer 4 Jahre nach der Behandlung an einem invasiv wachsenden Hypophysenadenom.

Demnach ist das therapeutische Ziel vorallem, die Folgen des invasiven Tumorwachstums zu verhüten und den Tumor möglichst früh und radikal zu entfernen. Die Bedeutung eines nach der Operation fortbestehenden Hormonexzesses für ein erneutes Adenomwachstum ist auch bei diesen Tumoren noch nicht geklärt. Endokrinologische Indikationen zur Beseitigung des ACTH-Exzesses bestehen nicht, da keine gefährdenden Stoffwechselwirkungen erhöhter ACTH-Spiegel bei fehlender NNR bekannt sind. Die begleitende Hyperpigmentierung, die einem gleichzeitigen MSH-Exzess zugesprochen wird (LIDDLE et al. 1969), empfinden aber manche Patienten als störend. Wie bei anderen Autoren

(LAWRENCE et al. 1973), konnten die ACTH-Spiegel auch im vorliegenden Krankengut nie normalisiert werden. ESPINOZA et al. (1973) berichten über zwei Patienten mit normalisierten ACTH-Spiegeln bei drei operierten NELSON-Tumor-Patienten. Diese Ergebnisse sollten wegen der derzeit noch nicht gänzlich gelösten Schwierigkeiten in der Bestimmung von ACTH-Spiegeln (MÜLLER et al. i. Vorb.) kritisch betrachtet werden. Auch in unserem Krankengut wurden bei einer Patientin (Nr. 62) im Radioimmunassay von 5 Tageswerten 4 normale gefunden, obwohl die Pigmentierung sich nicht normalisiert hatte und auch die biologisch bestimmten ACTH-Werte noch deutlich erhöht waren.

Interessant ist auch, daß eine Patientin (Nr. 61), trotz nicht normalisierter ACTH-Spiegel 1 1/2 Jahre nach der Operation eines NELSON-Tumors ein Kind zur Welt brachte.

Primär an einem Hypophysentumor operiert wurde nur ein Patient mit einem hypothalamisch-hypophysär bedingten Morbus-CUSCHING (= CUSHING-Syndrom bei Anzeichen eines sellären raumfordernden Prozesses). Bei diesem Patienten klangen nach selektiver Entfernung des ACTH-produzierenden Adenoms die Symptome des CUSHING-Syndroms ab und ein sekundärer Hypogonadismus war rückläufig.

Diese Beispiele werfen die alte prinzipielle Frage wieder auf (MARGUTH 1965), inwieweit sogenannte spätere NELSON-Tumoren bei hypothalamisch-hypophysärem CUSHING-Syndrom nicht bereits zum Zeitpunkt der Adrenalektomie in Form eines kleinen Hypophysentumors ohne röntgenologische Anzeigen bestanden haben. So ist auch zu überlegen, ob es nicht in jedem Fall dieser Krankheitsgruppe sinnvoll wäre, die Hypophysenoperation als ersten oder zumindest als zusätzlichen zweiten operativen Eingriff vorzunehmen. In diesem Sinne behandelte ORTH (1971)

51 Patienten mit hypophysär-hypothalamischen CUSHING-Syndrom primär durch Hochvoltbestrahlung der Hypophyse. Er erzielte zwar nur bei 20 % normale Cortisolspiegel, beobachtete aber bei keinem Patienten ein invasiv wachsendes Hypophysenadenom. Ebenso empfehlen LAWRENCE et al. (1973) primär oder zumindest nach der NNR-Operation die Hypophyse zu bestrahlen. Sie erzielten bei 24 % der primär bestrahlten Patienten einen normalen Cortisoltagesrhythmus und beobachteten bei insgesamt 19 so behandelten Patienten - sekundäre Hypophysenbestrahlung eingechnet - nie einen NELSON-Tumor.

4.4 TSH-produzierender Tumor

Bei der Patientin I. N. wurde ein in der Literatur selten beschriebener TSH-produzierender Tumor (HAMILTON et al. 1970) nachgewiesen. Eine spezielle Besonderheit war die bisher noch nicht berichtete, auch unter Stimulationstests gleichsinnige Erhöhung des Prolaktinspiegels (HORN et al. in Vorbereitung). Die kombinierte transssphenoidale Operation mit Vereisung führte innerhalb eines Tages zur Normalisierung der TSH- und der Prolaktinspiegel.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Erfahrungen mit der transssphenoidalen Operation bei hormonaktiven Hypophysenadenomen an Hand von 67 an der Neurochirurgischen Universitätsklinik München operierten Patienten berichtet: 52 akromegale Patienten, 7 Patientinnen mit FORBES-ALBRIGHT-Syndrom, 6 Patienten mit NELSON-Tumoren, 1 Patient mit Morbus CUSHING und 1 Patientin mit einem TSH-produzierenden Tumor.

1. Der Behandlungs- und Operationsverlauf erwies sich - dargestellt am Beispiel der 62 Operationen bei akromegalen Patienten - als wenig belastend für die Patienten und in jeder Hinsicht vorteilhafter, als die transkranielle subfrontale Methode. Die Nachuntersuchung von 55 operierten Patienten ergab, daß der paraseptale Zugang zur Keilbeinhöhle dem transseptalen im Hinblick auf spätere Nasenbeschwerden deutlich überlegen ist.
2. Eine Normalisierung von HGH-Spiegeln bei akromegalen Patienten ist nach allen verfügbaren Methoden in der Literatur nur in einem Prozentsatz von 60 bis 70 % (Schwankungsbreite 17 bis 76 %) möglich. In unserem Krankengut normalisierten sich die HGH-Spiegel in der frühen Operationsserie bei 58 % der Patienten. Durch die zusätzliche Vereisung bei der kombinierten transssphenoidalen Operation konnte die Normalisierungsquote auf 74 % verbessert werden. Dabei zeigte sich, daß die HGH-Werte umso seltener normalisiert wurden, je höher die basalen Ausgangswerte lagen und je ausgedehnter die Adenome waren. Gerade bei diesen ungünstigeren Fällen erbrachte die Operationsmethode mit Vereisung deutlich bessere Ergebnisse. Deshalb sollten ohne Vereisung nur Patienten mit bioptisch gesichertem Mikroadenom und Patienten mit Kinderwunsch bei nicht zu hohen HGH-Werten und leicht vergrößerter Sella operiert werden.

Bei der radikalen Vereisungsmethode mußten neben der erwünschten HGH-Normalisierung als Nachteil HVL-Insuffizienzen, ein Diabetes insipidus, Liquorfisteln, Meningitiden und Gesichtsfeldeinschränkungen in einem höheren Prozentsatz in Kauf genommen werden, als nach den anderen Verfahren.

Das bei jedem zweiten akromegalen Patienten beobachtete Karpaltunnel-Syndrom zeigte umso schlechtere Rückbildungsergebnisse, je ausgeprägter die präoperativen Ausfälle des Nervus Medianus waren. Deshalb war bei Patienten mit Muskelatrophien - auch nach Normalisierung der HGH-Spiegel - eine zusätzliche Neurolyse erforderlich.

3. Auch beim Galktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom (FORBES-AL-BRIGHT-Syndrom) war das Ziel des transssphenoidalen Eingriffs, den Hormonexzess zu beseitigen. Zum Teil konnte eine Normalisierung der Prolaktinspiegel erst nach der operativ erwirkten Senkung medikamentös mit Bromoergokryptin erreicht werden.
4. Bei den Patienten mit NELSON-Tumoren fiel bei drei Patienten ein infiltratives Tumorwachstum auf. Im Hinblick auf den sehr guten Operationserfolg bei dem Patienten mit Morbus CUSHING sollte der primären Hypophysenoperation bei hypothalamisch-hypophysärem CUSHING-Syndrom mehr Beachtung geschenkt werden.

6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

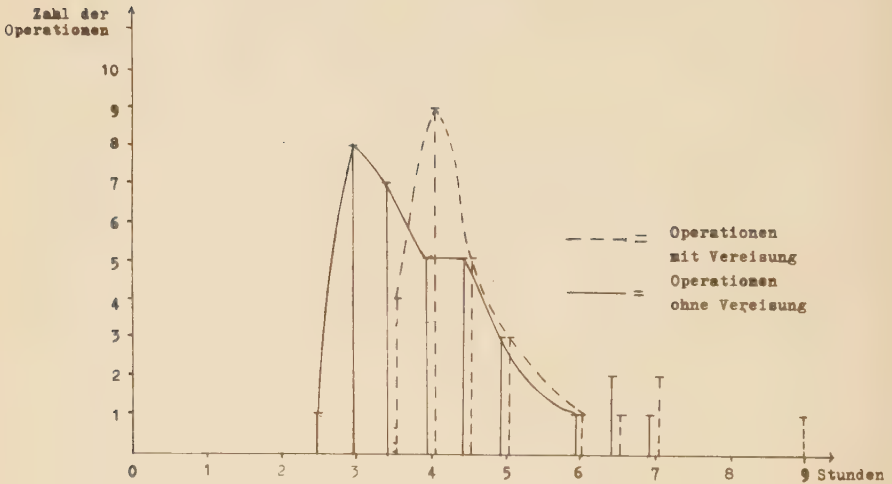


Abb. 1: Operationsdauer bei transssphenoidalen Operationen mit und ohne Vereisung bei akromegalen Patienten einschließlich der Operationsein- und -ausleitung

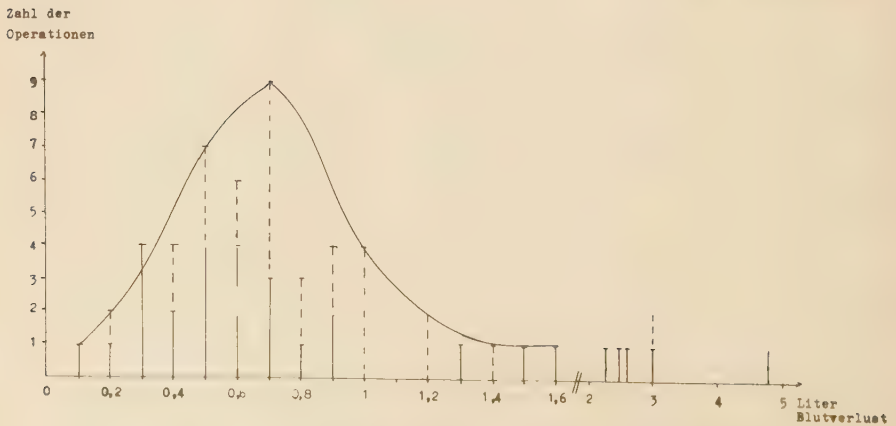


Abb. 2: Blutverlust bei transssphenoidalen Operationen mit und ohne Vereisung bei akromegalen Patienten

Tab. 1 :Transsphänoide Hypophysenoperation bei 31 akromegalen Patienten

Nr.	Name	Gesch.	Op. Alt.	Akt. Zeit	Op. Jahr	Sella a/b	Topic	Histologie	HGH-Werte				HVL prä/post Op.				
									prä Op. Gluk.bas.	post Op. bas.Gluk.	Op. spätere n.J.bas.Gluk.	Werte bas.Gluk.	Gonad.	Thyro.	NRR		
1	I.T.	w	56	3 J	70	5/7	s.	Misch.Mikr.	20	24	6	3	4	5,3	4,8	-/-	n/n
2	E.H.	m	42	7 J	74	6/7	s.	Aden. Mikr.	22	24	4,3	1,9	-	-	-	n/n	n/n
3	I.S.	m	65	-	73	11/4	s.	Eos. Mikr.	10	7,8	4,8	1,2	1	5,7	1,7	n/-	i/i
4	K.W.	w	68	14J	71	5/11	s.	Aden.	14	20	-	-	3	0,9	1	-/-	n/i
5	T.T.	w	62	6 J	71	6/9	s.	Misch.	15	10	5	17	3	3,2	3,4	n/-	n/i
6	S.D.	w	41	2 J	71	6/9	s.	Misch.	-	78	-	-	3	103	94	n/n	n/n
7	A.S.	w	40	2 J	71	7/7	s.	Aden.	75	50	20	30	2	37	67	n/n	n/n
8	T.W.	w	58	2 J	70	7/9	s.	Aden.	20	20	3	1	-	-	-	-/n	n/n
9	D.R.	m	27	2 J	72	7/9	s.	- Mikr.	18	18	2	-	2	10	8	i/n	n/n
10	E.D.	w	58	23J	70	7/10	s.	Misch.Mikr.	16	16	3	5	4	2,7	1,9	-/n	n/n
11	B.H.	w	40	4 J	71	7/10	s.	Eos. Mikr.	60	30	5,7	12	-	-	-	n/n	n/n
12	A.G.	m	31	5 J	70	8/9	s.	-	-	80	24	23	1	43	99	i/n	n/n
13	F.N	m	33	7 J	72	8/9	s.	Aden.	99	43	11	-	2	19	79	n/n	n/i
14	W.R.	w	31	6 J	71	6/12	s.	Misch.	-	-	-	-	3	18	22	n/n	n/n
15	M.M.	w	63	8 J	70	6/12	s.	Aden.	105	46	1,8	3	4	2,2	2	-/-	n/n
16	E.M	w	53	10J	74	9/8	s.	Eos.	70	63	2,7	1,8	-	-	-	i/i	n/n*
17	B.H.	w	61	4 J	71	8/10	s.	Misch.	40	38	19	19	3	13	19	n/i	i/i
18	F.S.	w	58	6 J	71	8/11	s.	Misch.	42	6	6	11	3	3,1	3,9	-/-	-/n
19	J.R.	m	38	9 J	70	9/10	s.	Misch.	180	160	92	89	3	100	-	i/i	n/i
20	P.S.	m	62	5 J	73	st.v. 9/11	s.	Aden.	37	23	30	30	-	-	-	i/i	n/n
21	J.G.	w	45	7 J	71	9/14	s.	Misch.	-	90	99	70	-	-	-	i/i	n/n
		w	33	4 J	70	12/13	s.	Eos.	105	200	70	55	1	102	57	i/n	i/i*
			34	5 J	71	12/13	s.	Misch.	57	102	57	34	1	77	47	n/n	i/i*
			35	6 J	73	12/13	s.	Eos.	47	77	24	12	1	25	19	n/n	i/i

Fortsetzung der Tabelle 1

Nr.	Name	Gesch.	Op. Alt.	Akt. Zeit	Op. Jahr	Sella a/b	Topic	Histologie	HGH-Werte				HVL prä/post Op.	
									prä Op. Gluk. bas.	post Op. bas. Gluk.	spätere n. J. bas. Gluk.	Werte	Gonad.	Thyro. NMR
22	G.P.	m	39	-	74	-	s.sph	Misch.	- 101	2,9 3,3	-	-	n/-	n/-
23	G.R.	w	46	2 J	70	7/12	s+ss	-	53 53	5 5	3	7,8	n/n	n/n
24	D.V.	w	27	3 J	71	8/11	s+ss	Misch.	- 62	40 40	-	-	n/n	n/n
25	I.H.	w	53	4 J	74	10/12	s+ss	Los.	- 60	3,2 1	1/2	2,5	i/i	n/n
26	D.P.	m	36	8 J	72	10/12	s+ss	Los.	100 64	20 30	1	27 57	i/i	n/n
27	A.H.	w	33	5 J	73	11/14	s+ss	Eos.	76 140	5 7,8	1	49	i/i	i/i
28	H.T.	m	44	-	72	11/13	s+ss +sph	Destru- iert	- -	3,2 2,4	-	-	i/n	i/i
29	M.H.	w	47	10J	70	-	s+2	Aden.	- -	- -	-	-	i/-	-/-
30	M.N.	w	61	9 J	71	9/10	s.	Eos.	100 50	17 42	2	22 20	-/-	n/i
31	F.R.	m	50	-	72	12/13	s+ss	Misch.	45 58	17 16	-	-	i/i	i/i

Gesch. = Geschlecht ; Op.Alt. = Alter bei der Operation ; Akt.Zeit = Aktivitätszeit der Akromegalie
 Topic : s. = sellär ; sph. = sphenoidal ; ss = suprasellär ;

HGH-Werte : bas. = basale HGH-Werte ; Gluk. = HGH-Werte nach Glukosebelastung

n.J. = Jahre nach der Operation

HVL : n = normal ; i = insuffizient ; * = periphere Hypothyreose (Strumaresektion)

- 1) nach Blutung ins Adenom inaktivierte Akromegalie
- 2) extrakapsulär
- 3) vorher schon transkranial operiert

Tab.2 :Transsphäroidale Hypophysenoperation mit zusätzlicher Vereisung bei akromegalen Patienten

Nr.	Name	Gesch.	Op. Alt.	Akt. Zeit Jahr	Op. Jahr	Sella a/b	Topic	Histologie	HGH-Werte			HVL prä/post Gonad. Thyro.	Op. NNR
									prä Op. Gluk.bas.	post Op. bas.Gluk.	spätere Werte n.J.bas.Gluk.		
32	J.D.	m	36	4 J	74	4/9	s.	Eos.	37	55	0,6 0,6	i/n	n/n
33	W.L.	m	29	13 J	73	6/8	s.	Misch.	36	36	10	n/i	n/i
34	A.H.	w	63	4 J	74	6/8	s.	Misch.	24	17	-	-	n/-
35	M.G.	w	63	6 J	72	7/7	s.	Aden.	-	10	0,9 0,4	n/n	n/n
36	O.B.	w	46	9 J	73	7/9	s.	Eos.	34	92	7,8 5,5	n/i	n/i
37	R.W.	w	38	5 J	73	7/9	s.	Aden.	25	23	1/2 0,4	i/i	i/i
38	W.K.	w	49	7 J	72	7/9	s.	Misch.	62	65	2 1,7 0,9	n/i	n/i
39	F.M.	w	49	7 J	73	8/8	s.	Eos.	80	80	1/2 0,4 0,4	i/i	n/i
4)	40					m.v.							
41	B.G.	w	35	6 J	73	6/11	s.	Eos.	-	55	0,2 0,2	i/i	i/i
42	T.H.	w	62	2 J	73	6/11	s.	Aden.	11	7	0,9 0,8	-	n/i
43	H.K.	w	43	15 J	74	10/10	s.	Eos.	25	25	1,4 0,7	n/n	n/i
44	K.F.	w	40	2 J	74	st.v.	s.	Misch.	46	46	5,5 6,9	n/n	i/i
45	L.O.	w	44	10 J	73	12/8	s.	Aden.	20	20	1	-	n/n
46	M.G.	w	34	6 J	72	10/14	s.	Eos.	17	11	2	-	i/i
47	K.K.	m	38	5 J	73	13/13	s.	Aden.	150	72	11 20	i/i	i/i
5)	G.K.	m	24	7 J	72	9/14	s.	Misch.	200	11	102 81	n/n	n/i
48	M.G.	w	48	6 J	73	11/11	ssph	Misch.	81	102	55 45	n/i	n/i
49	E.H.	w	27	8 J	72	8/10	s+ss	Eos.	15	15	6 5,5	i/i	n/n
50	G.L.	w	51	7 J	73	11/12	s+ss	Eos.	135	106	123 83	i/i	-/i
51	R.S.	w	38	3 J	72	10/10	s+ss	-	400	70	1 46	n/n	n/i
3)	G.L.	m	36	-	74	9/11	+sph s.	Misch.	-	90	3	i/-	n/i
6)	A.S.	w	42	4 J	73	7/7	s.	Eos.	46	33	31 10	n/i	n/i
6)	D.V.	w	28	4 J	72	8/11	s.	Misch.	67	37	9	-	n/i
6)	J.R.	m	62	5 J	73	9/11	s.	Misch.	40	40	10 8	n/i	n/i
6)	F.S.	m	41	12 J	73	9/11	s.	Misch.	30	30	2 1/2	i/i	i/i
6)	F.S.	w	46	8 J	72	9/14	s.	Misch.	100	13	19 17	i/i	i/i
6)	D.P.	m	37	9 J	73	10/12	s+ss	Misch.	70	99	13 30	n/i	n/n
6)	D.P.	m	37	9 J	73	10/12	s+ss	Misch.	57	27	8 1/2 16	i/i	i/i

3) vorher schon transkraniall operiert

4) Zustand nach Radiatio

5) bei 2. Operation nicht zusätzlich vereist
6) Zweitoperation nach transsphäroidalem Eingriff ohne Vereisung (Tabelle 1)

Tab. 4: Normalisierung der HGH-Werte akromegaler Patienten nach transssphenoidaler Operation mit und ohne zusätzlicher Vereisung bei unterschiedlicher präoperativer HGH-Spiegelhöhe

HGH-Spiegel prä Op.	Op. ohne Vereisung HGH normalisiert %	Op. mit Vereisung HGH normalisiert %
- 20 ng/ml	7/7 = 100 %	5/5 = 100 %
21 - 40 ng/ml	3/5 = 60 %	7/8 = 88 %
41 - 70 ng/ml	4/10 = 40 %	4/4 = 100 %
über 70 ng/ml	1/10 = 10 %	2/9 = 22 %

Tab. 5: Normalisierung der HGH-Werte akromegaler Patienten nach transssphenoidaler Operation mit und ohne Vereisung bei unterschiedlicher Adenomgröße

Adenomgröße	Op. ohne Vereisung HGH normalisiert %	Op. mit Vereisung HGH normalisiert %
intrasellär		
Sella: l.v.	7/9 = 78 %	8/8 = 100 %
m.v.	5/11 = 45 %	4/4 = 100 %
st.v.	0/6 = 0 %	5/9 = 56 %
extrasellär	3/7 = 43 %	2/5 = 40 %

Zeichen: l.v. = leicht vergrößert
m.v. = mittel vergrößert
st.v. = stark vergrößert

Tab. 6: HVL-Insuffizienz nach transssphenoidaler Adenomentfernung bei Akromegalen mit und ohne Vereisung

Operationsart	HVL	HVL - Insuffizienz			
	intakt	Gonaden	Thyroidea	NNR	kompl. Insuf.
mit Vereisung (prä Op.)	n =27 3 =11% (10 n=27)	n =24 18 =75% (14 n=22)	n =27 21 =78% (5 n=26)	n =26 20 =77% (8 n=26)	n =27 16 =59% (3 n=22)
ohne Vereisung (prä Op.)	n =33 15 =45% (18 n=34)	n =26 9 =35% (12 n=27)	n =33 10 =30% (4 n=32)	n =33 13 =39% (4 n=33)	n =34 7 =21% (2 n=34)

In Klammern ist die Verteilung der HVL-Insuffizienzen vor der Operation angegeben.

n = Anzahl der untersuchten Patienten (Tab. 1 und 2)

Tab. 7: Symptome Akromegaler vor und nach der Operation

Symptome	Häufigkeit der Symptome							
	präop. %		postoperative Besserung					
			alle Pat.	%	HGH norm.	%	HGH erhöh.	%
Kopfschmerzen	21/44	48%	13/21	62%	11/15	73%	1/6	17%
Hyperhidrose	32/45	71%	25/32	78%	18/20	90%	7/12	58%
Weicht,-Schw.	40/41	98%	35/40	88%	25/25	100%	10/15	67%
Akne	10/36	28%	8/10	80%	9/1	89%	0/1	0%

Die postoperative Besserung der Symptome ist für Patienten mit und ohne normalisierte HGH-Werte nach dem Eingriff nochmals aufgliedert.

Tab. 8a: Karpaltunnelsyndrom bei Akromegalien

Karpaltunnel- synd. prä Op.			Karpaltunnelsyndrom postoperativ						HGH-Werte	
			ohne Cryo			mit Cryo			norm.	ge- fall. um %
Nr.	Name	Stad.	norm.	besser	schlecht	norm.	besser	schlecht		
10	E.D.	1	+						+	
41	T.H.	1				+			+	
5	T.T.	2	+						+	
9	D.R.	2	+						+	
24	D.V.	2				+			+	
33	W.L.	2				+			+	
36	O.B.	2				+			+	
37	R.W.	2				+			+	
39	F.M.	2				+			+	
40	B.G.	2				+			+	
4	K.W.	2		zu St.1					+	
27	A.H.	2		zu St.1						90
12	A.G.	2		zu St.1						75
30	M.N.	2		zu St.1						60
20	F.S.	2				+				60
21	F.G.	2	+							90
25	I.H.	3	+						+	
44	L.O.	3				+			+	
19	J.R.	3				+			+	
23	G.R.	3		zu St.1					+	
7	A.S.	3					zu St.2		+	
50	G.L.	3					zu St.2			90
13	F.N.	3		zu St.2						
6	S.D.	3			zu St.4					0
35	M.G.	4						+	+	
51	R.S.	2	nicht nachuntersucht							
49	E.H.	2	nicht nachuntersucht							
29	W.H.	3	nicht nachuntersucht							

Tab. 8b: Zusammenfassung der postoperativen Ergebnisse

Stadien prä Op.	ohne Cryo		mit Cryo		a l l e		P a t i e n t e n	
	norm.	%	besser %	norm.	%	besser %	schlechter %	
Stad.1	1/1	100 %		1/1	100 %	2/2	100 %	
Stad.2	3/7	43 %	4/7 57 %	7/7	100 %	10/14	72 %	4/14 28 %
Stad.3	1/4	25 %	2/4 57 %	2/4	50 %	3/8	38 %	4/8 50 %
Stad.4				0/1	0 %	0/1	0 %	1/1 100 %
insges.	5/12	42 %	6/12 50 %	10/13	77 %	2/13 15 %	15/25	60 %
						8/25	32 %	2/25 8 %

Tabelle 9 : Postoperativer Diabetes insipidus bei akromegalen Patienten

Nr.	Name	Cryo	Sella a/b	Zweit- Op.	HGH norm.	Dauer d.D.i.	Beginn d.D.i.	max. tägl. Aussch. 1. Wo.	späterer Verlauf Aussch. Therapie pro T.
A									
22	G.P.	-	-	-	+	1 T	1. T	4 l	-
26	D.P.	-	10/12	-	-	1 T	1. T	4 l	-
19	J.R.	+	9/11	+	+	2 T	1. T	3 l	-
12	A.G.	-	8/9	+	-	2 T	1. T	6 l	-
51	R.S.	+	10/10	-	-	3 T	1. T	6 l	-
18	F.S.	-	9/10	-	-	3 T	1. T	2,5l	-
2	E.H.	-	6/7	-	+	4 T	1. T	4 l	-
48	M.G.	+	11/11	-	+	4 T	2. T	4 l	-
25	I.H.	-	10/12	-	+	4 T	1. T	4 l	-
43	K.F.	+	10/12	-	+	5 T	1. T	3 l	-
1	I.T.	-	5/7	-	+	5 T	3. T	2,5l	-
B									
32	J.D.	+	4/9	-	+	3 Wo.	1. T	4 l	4 l keine
18	F.S.	+	9/11	+	-	3 Mon.	1. T	7 l	2 l mit Vasopres.
37	R.W.	+	7/9	-	+	3 Mon.	Op.T	5 l	2,5l mit 2 Tegretal
40	B.G.	+	6/11	-	+	4 Mon.	Op.T	6 l	4 l keine
33	W.L.	+	6/8	-	+	4 Mon.	Op.T	5 l	2 l mit 2 Tegretal
7	A.S.	+	7/7	+	+	4 Mon.	Op.T	5 l	3 l keine
C									
36	O.B.	+	7/9	-	+	5 Mon.	1. T	4 l	3 l keine
46	K.K.	+	13/13	-	-	5 Mon.	Op.T	9 l	3 l keine
39	F.M.	+	8/8	-	+	5 Mon.	Op.T	4 l	1 l mit DDAVP
41	T.H.	+	6/11	-	+	6 Mon.	1. T	6 l	4 l ohne DDAVP
47	G.K.	-	9/14	+	-	1 Jahr	1. T	9 l	1,5l mit DDAVP
24	D.V.	+	8/11	-	+	1 Jahr	Op.T	5 l	4 l ohne DDAVP

A : Patienten mit kuzdauerndem Diabetes insipidus

B : Patienten mit länger dauerndem Diabetes insipidus, der aber zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung vergangen war

C : Patienten mit längerdauerndem Diabetes insipidus, der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch anhielt.

Tab. 10: Postoperative Besserung präoperativer Gesichtsfelddefekte bei hormonaktiven Hypophysentumoren

Nr.	Name	Diagnose	Gesichtsfelder prä- und postoperativ						Supraselläre Adenomaus- dehnung		
			prä op. re	li	post op. re	li	Zeit n.Op.	post op. re		li	Zeit n.Op.
25	I.H.	Akromegalie					2 Wo.	—	—	—	leicht
			0,1	0,8	0,5	0,8					
26	D.P.	Akromegalie					1 Mon.			2 Jahr.	mittel
50	G.L.	Akromegalie					1 Mon.			3 Mon.	stark
27	A.H.	Akromegalie					1 Mon.	—	—	—	mittel
28	H.T.	Akromegalie					3 Wo.			1 Jahr	mittel
31	F.R.	Akromegalie			—	—	—	—	—	—	leicht
59	R.W.	Forb.-Albr.					1 Mon.	—	—	—	leicht
58	K.B.	Forb.-Albr.					8 Mon.	—	—	—	leicht
63	S.M.	Nelson-T.					1 Mon.	—	—	—	leicht
			,5	0,3	0,6	0,5					
64	R.H.	Nelson-T.			—	—	—			1 Jahr	leicht
			1,0	0,9				0,5	—		

Nr. 31: Zustand nach vorhergehender transkranialer Operation

Nr. 28: Blutung in das Adenom

Nr. 64: Rezidiv eines invasiv wachsenden Adenoms

Tab. 11: Postoperativ entstandene Gesichtsfelddefekte bei Akromegalien

Nr.	Name	Gesichtsfelder prä - und postoperativ									
		prä op. re li	post op. re li	Zeit n.Op.	post op. re li	Zeit n.Op.	post op. re li	Zeit n.Op.	post op. re li	Zeit n.Op.	Sella a/b
48	M.G.			1 Mon.			2 Mon.			1 Jahr	11/11
52	U.L.			1 Wo.			1 Mon.			—	9/11
45	M.G.			2 Wo.		—	—			2 Jahre	10/14
39	P.N.			2 Wo.			5 Mon.			—	8/8
36	O.B.			1 Mon.			2 Mon.			3 Mon.	7/9
		0,8	0,8	0,1	—	—	—	0,4	0,1		
46	K.K.			1 Mon.			2 Mon.			5 Mon.	13/13

Tab. 12: Postoperative Liquorffisteln bei akromegalen Patienten

Nr.	Name	Beginn n. Op.	Cryo	Sellaverschluß		Mening.	Sellagr. a/b
				Dura	Muskel		
9	D.R.	3 Tg.	o	+	o	o	7/9
40	B.G.	1 Mon.	+	+	+	+	6/11
43	K.F.	Tg.	+	+	+	+	10/12
41	T.H.	Tg.	+	+	+	+	6/11
48	M.G.	5 Tg.	+	+	o	o	11/11
20	F.S.	2 Tg.	+	+	o	+	9/14
11	B.H.	2 Mon.	o	+	o	o	7/10
31	F.R.	6 Tg.	o	+	o	o	12/13
36	O.B.	4 Tg.	+	o	+	+	7/9

Zeichen: + = mit

o = ohne

Tab. 13: Postoperative Meningitis bei akromegalen Patienten

Nr.	Name	Beginn n. LF	Cryo	Sellaverschluß		höchste Zellzahl *	Dauer
				Dura	Muskel		
40	B.G.	5 Tg.	+	+	+	8700/3	18 Tage
43	K.F.	1 Mon.	+	+	+	19000/3	8 Tage
41	T.H.	7 Tg.	+	+	+	14000/3	27 Tage
20	F.S.	2 Tg.	+	+	o	2400/3	20 Tage
36	O.B.	9 Tg.	+	o	+	5000/3	5 Tage

Beginn n. LF = Beginn der Meningitis nach dem ersten
Auftreten der Liquorffistel

* = Granulozyten im Lumbal entnommenen Liquor

Tab. 14: Verteilung der akromegalen Patienten auf verschiedene Arbeitsgruppen vor und nach der Operation

Arbeitsgruppen	mit Cryo operiert		ohne Cryo operiert		alle Patienten	
	prä Op.	post. Op.	prä Op.	post Op.	prä Op.	post Op.
	n=23		n=19		n=42	
Hausfrauen mit Beruf	8 = 35 %	4 = 17 %	3 = 16 %	2 = 11 %	11 = 26 %	6 = 14 %
nur Berufstät.	6 = 26 %	6 = 26 %	5 = 26 %	5 = 26 %	11 = 26 %	11 = 26 %
nur Hausfrauen	7 = 30 %	11 = 48 %	9 = 47 %	9 = 47 %	16 = 38 %	20 = 48 %
Alters-Rentner +	0	0	2 = 11 %	3 = 16 %	2 = 5 %	3 = 7 %
Akro-Rentner *	2 = 9 %	2 = 9 %	0	0	2 = 5 %	2 = 5 %

+ unter Rentner sind auch Hausfrauen eingereiht, die ihren Haushalt nur noch mit einer Hilfe versorgen.

* unter "Akro-berentet" sind Patienten zusammengefaßt, die wegen akromegaler Symptome nicht mehr arbeiten.

Tab. 15: Körperliche Leistungsfähigkeit und Stimmungslage nach Operation akromegaler Patienten

Leistung post Op.		Veränderung der Stimmungslage nach d. Operat.				
		depressi- ver	antriebs- reicher	reizbarer	keine Änder.	keine Angabe
besser	9 = 21 %	0	2/9 =22%	0	7/9 = 78%	0
gleich	21 = 50 %	1/21 = 5%	1/21 = 5%	2/21 =10%	10/21 = 47%	7/21 = 33 %
schlechter	12 = 29 %	7/12 =58%	0	2/12 =17%	3/12 = 25%	0

In dieser Tabelle sind Patienten mit normalisierten sowie noch erhöhten HGH-Spiegeln enthalten

Tab. 16: Transsphenoidale Adenomentfernung bei Patientinnen mit FORBES-ALBRIGHT-Syndrom

Nr.	Name	Op. Alt.	Sella a/b	Topic	Amen. seit	Galak. seit	Histol.	Prolaktin-Spiegel		Galak. post	Amen. post	HGH prä/post	Thyroid. prä/post	NNR prä/post	Op. J.
								prä	post						
53	S.L.	25	l.v. 8/8	s.	9J.	1J.	Chrom.	16613	16680	r	+	n/n	n/n	n/n	1974
54	D.P.	26	7/9	s.	4J.	1J.	-	6346	1649	o	+	n/n	n/n	n/n	1973
55	R.S.	34	6/10	s.	9J.	2J.	-	-	2667	+	+	n/-	n/n	n/n	1972
56	C.H.	34	m.v. 9/8	s.	5J.	1J.	Misch.	3375	176	o	o	n/-	n/n	n/n	1971
57	A.S.	27	8/9	s.	3J.	2J.	Chrom.	6135	1749	r	+	i/i	n/n	n/n	1974
58	K.B.	29	st.v. 11/11	s.+ sph +s.s.	13J.	3J.	Misch.	83000	71965	r	+	-/n	-/n	-/n	1973
59)	R.W.	35	11/15	s.+ sph. +s.s.	20J.	8J.	Misch.	80000	46000	+	+	i/i	n/i	n/n	1972

Legende: s. = intra sellär sph. = intrasphenoidal s.s. = suprasellär
 Chrom. = Chromophobes Adenom Misch = Adenom vom Mischtyp
 Galak. = Galaktorrhoe o = behoben r = reduziert + = noch gleich stark
 Amen. = Amenorrhoe + = noch andauernd o = normale Periode
 - = nicht bestimmt n = normal i = insuffizient

*) Ein Jahr zuvor transkranieell-subfrontal operiert, zusätzlich vereist bei dem 2. Eingriff

Tab. 17: Transphenoidale Adenomentfernung bei Patienten mit NELSON-Tumoren und Morbus CUSHING

Nr.	Name	Ge- sch.	Op. sch. Alt.	Op. Jahr	Adr. Ek. vor	Sella a/b	Topic	Histol. *	ACTH-Spiegel		**		HVL - F u n k t i o n e n		
									prä	post	prä	post	HGH prä/post	Gon. prä/post	Thyroid. prä/post
60	R.E.	w	26 27	71 72	5J.	5/8 5/8 l.v.	s. s.	Aden. -	15000 -	14700 22000	st w	o	-/n n/i	n/n n/i	n/n n/i
61	A.L.	w	25	72	1J.	6/9	s.	Aden.	13000 +9000	12000 +3000	st w	o	-/n	i/n	n/n
62	A.L.	w	36	71	7J.	m.v. 8/11	s.	-	2200	2000	st	o	i/n	i/n	n/n
63	S.M.)	w	13	74	11/2 J	l.v. 7/8	s.+ s.s.	Hyper- plasi.	-	-	st	w	n/-	i/i	n/i
64	R.H.)	m	36	72	1/2J.	st.v. 10/10	s.+ s.s.	Chrom.	600	600	l	l	i/i	i/i	i/i
65	J.K.	m	25	71	5J.	15/20	s.+ sph	Chrom.	-	3800	st	st	n/n	n/n	n/n
Morbus CUSHING															
66	R.E.	m	31	71	nein	5/7	s.	-	-	-	o	o	-/n	i/n	n/n

Legende: Pigment. = Pigmentierung o = normal l = leicht st = stark w = weniger

HVL-Insuff. n = normal i = insuffizient - = nicht bestimmt

* Elektronenmikroskopisch bei Nr. 60-65 ACTH-produzierender Tumor nachgewiesen

** in pg/ml (biologische ACTH-Bestimmung

*) Operationen mit zusätzlicher Vereinigung

Tab. 18: Normalisierung der HGH-Spiegel nach verschiedenen Behandlungen der Akromegalie

Therapieverfahren	Autor	normalisierte HGH-Werte in %	Anzahl der Patienten
transssphenoidale Operation	Kinnman (1973)	76,3% ¹⁾ 54 % ²⁾	80, 78 ²⁾
	Kautzky (1973)	71 %	17
	Hardy (1973)	66 %	32
transkranielle Operation	Ray (1968)	64 % ²⁾	11
	Ruf (1973)	17 %	12
stereotaktische Cryohypophys- ektomie	Sydney (1972)	76 %	50
	Levin (1972)	76 %	50
	Adams (1968)	69 %	16
	Cross (1972)	46 %	13
stereotaktische ⁹⁰ Y-Implantation	Conway (1969)	75 %	8
	Fraser (1969)	52 %	58
	Claure (1972)	50 %	8
Hochvolt-Röntgen- Bestrahlung	Lawrence (1971)	67 % ²⁾	12
	Roth (1970)	38 %	8
	Aloia (1974)	50 %	12
Cyclotron- Bestrahlung	Lawrence (1973)	30 % nach 2 Jahren 95 % nach 8 Jahren	95
	Kjellberg (1974)	56 %	

1) HGH-Spiegel bei 12 ng normal

2) HGH-Spiegel bei 8 ng normal

7. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS J. E.; R.J. SEYMOUR;
J.M. EARL; M. TUCK; L.L.
SPARKS; P.H. FORSHAM:

Transssphenoidal cryohypophysektomy in akromegaly. Clinical and endocrinological evaluation. J. Neurosurg. 23, 100 - 104, (1968)

ALOIA J.F.; M.S. ROGINSKY;
J.O. ARCHAMBEAU:

Pituitary irradiation in acromegaly. Am.J.Med.Sc. 267, 81-87 (1974)

BARRET E.L.; J.N. EHREN-
KRANZ:

Cephalotin treatment of patients with life-threatening bacterial infections. The Bulletin The University of Miami School of Medicine and Jackson Memorial Hospital 19,2 (1965)

BAUR X.:

Zur Problematik der biologischen ACTH-Bestimmung in vivo und in vitro. Inauguraldissertation München 1974

BERGERHOFF W.:

Messungen von Winkeln und Strecken an Röntgenbildern des Schädels. Fortschr. Röntgenstr. 77, 62-73 (1952)

BERGERHOFF W.:

Röntgenologische Schädelmessung. In: Handbuch der Medizinischen Radiologie Band VII/1 pp 102-122 Editores O. OLSSON; F. STRAND; H. VIETEN; A. ZUPPINGER, Springer Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1963

BERGERLAND R.M.; S.B. RAY;
R.M. TORACK:

Anatomical variations in the
pituitary gland and adjacent
structures in 225 human autopsy
cases,
J. Neurosurg, 28, 93-99 (1968)

BINDER T.:

Zum Diabetes insipidus, Appara-
tive Kontrolle des Wasserhaus-
haltes bei Hypophysenoperationen.
Dissertation, in Vorbereitung

BINDER T.; R. FAHLBUSCH:

Zum Diabetes insipidus:
postoperative Verlaufskontrolle
nach Operationen von Hypophysen-
adenomen mit sehr kleinen Meß-
intervallen.
Klin, Wschr., in Vorbereitung

BOTZLER D.:

Transssphenoidale Hypophysen-
operation bei sogenannten hor-
moninaktiven Hypophysenadenomen.
Dissertation, in Vorbereitung

BROWN J.D.; A.W. MATHIES;
D. IVLER; W.S. WARREN;
J.M. LEEDOM:

Variable results of cephalotin
therapie for meningococcal me-
ningitis. Antimikrobial agents
and chemotherapy 1969.
Copyright 1970 American Society
for Mikrobiology Printed in USA

BURIAN K.; G. PENDL;
S. SALAH.:

Über die Rezidivhäufigkeit von
Hypophysen-Adenomen nach trans-
frontaler, transssphenoidaler
oder zweizeitig kombinierter
Operation.
Wien, Med. Wschr. 47, 833-836
(1970)

CLAURE, H.; E. BOBADILLA;
O. VEIT; C. STEVENSON;
P. DONOSO; R. CHIORINO:

Treatment of acromegaly with
stereotaktik implantation of
90γ.
Revista Med, Chile 100,
621-624 (1972)

CONWAY L.W.; F.T. FOGHLUDA;
W.F. COLLINS:

Stereotaktic treatment of
acromegaly.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32,
48-59 (1969)

CROSS J.N.; A. GLYNNE;
K.W.M. GROSSART; W.B. JENNET;
R.J. KELETT; J.H. LAZARUS;
J.A. THOMAS; M. WEBSTER:

Treatment of acromegaly by
cryosurgery.
Lancet I: 215-217 (1972)

CUSHING, H.:

Intrakranielle Tumoren
Springer Verlag Berlin Göttin-
gen Heidelberg (1935)

ESPINOZA A.; H. NOWAKOWSKY;
R. KAUTZKY; D. LÜDECKE:

ACTH-Tagesrhythmik vor und
nach selektiver Adenomexstirpation
beim NELSON-Syndrom.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 173, 34

FAHLBUSCH R; F. MARGUTH:

Klinik und Röntgenologie der
Chiasmaprozesse.
Minerva oftamol. 13, 99-109
(1974)

FAHLBUSCH, R.:

Endocrinology of pituitary
tumors. Proc. 23. rd annual meet.
Hamburg 1972
Modern aspects of Neurosurgery
Vol. IV 90 - 95
Excerpta medica Int. Congr.
Ser. No. 306

FAHLBUSCH R., O. GRATZL;
K. HORN; O.A. MÜLLER;
C.R. PICKARDT; A. SOUVATZOGLU;
K.v. WERDER; P.C. SCRIBA;
F. MARGUTH:

Die Cryosonde als Ergänzung zur
mikrochirurgischen transspnenoi-
dalen Ausschaltung hormonaktiver
Hypophysenadenome.
Vortrag: Int. Symp. Mikrochirur-
gie, Wien Okt. 1972

- FAHLBUSCH R; K.v. WERDER: Endocrine tests for evaluation of diagnosis and surgical treatment of pituitary adenomas with endocrine activity.
Vortrag: V the Intern. Congr. Neurol, Surgery Tokyo 1972
Excerpta medica Nr. 293, Abs. 59
- FAHLBUSCH R; F. MARGUTH: Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome.
Dtsch. Ä. Blatt 23, 1795-1804 (1973)
- FAHLBUSCH R.; O. GRATZL; K.v. WERDER: Microsurgical approach and cryotherapy in functional pituitary adenomas with endocrine activity.
Vortrag: Intern. Symp. Micro-Neuro-Surg. Kyoto 1973
abstr. VII 6
- FORBES A.P.; P.H.HENNEMANN; G.C. GRISWOLD; F. ALBRIGHT: Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: Comparison with acromegaly and normal lactation.
J. Clin. Endocr. 14, 265-271 (1954)
- FRASER R.: Pituitary ablation - the techniques available, the indications and the results obtainable
In: Progress in Endocrinology, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969 pp 1211-1217
- FRIESEN H.; B.R.WEBSTER; P. HWANG; H. GUYDA; R.E. MUNRO; L. READ: Prolaktin synthesis and secretion in a patient with FORBES-ALBRIGHT-Syndrom.
J. clin. Endocr., 34, 192-199 (1972)

- GRATZL O.; R. FAHLBUSCH: Cryohypophysectomy in connection with transsphenoidal surgery of pituitary adenomas. Proc. 23rd annual meet. Hamburg 72 Modern aspects of Neurosurgery Vol. IV 162-164 Excerpta medica Int. Congr. Ser. No. 306
- GUIOT G.; B. THIBAUT: L'extirpation des adénomes hypophysaires par voie trans-sphenoidal. Neurochirurgie 1, 133-150 (1959)
- GUIOT G.; P. DEROME; J. WISLAWSKY: Problèmes neuro-chirurgicaux et critères d'efficacité thérapeutique dans l'acromégalie. Neurochirurgie 17, 5-10 (1971)
- HACHMEISTER U.; R. FAHLBUSCH; K. V. WERKER: Ultrastructural identity of pituitary adenoma cells in FORBES-ALBRIGHT syndrome and adeno-hypophyseal pregnancy cells. Acta. endocr. (Kbh.) Suppl 159, 42 (1972)
- HACHMEISTER U.: 1974 mündliche Mitteilung
- HAMBERGER C.A.; G. HAMMER; G. NORLEN; B. SJÖGREN: Transanthro-sphenoidal hypophysectomy. Arch. Otolaryngol. 74, 2-8 (1967)
- HAMILTON C.R.; L.C. ADAMS; F. MALOOF: Hyperthyroidism due to thyro-tropinproducing pituitary chromophobe adenoma. New. Engl. J. Med. 283, 1077-1080 (1970)

- HARDY J.; S.M. WIGSER: Transssphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radio-fluoroscopic control, J. Neurosurgery 23, 612-620 (1965)
- HARDY J.; F. ROBERT; M. SOMMA; J.L. VEZINA: Acromégalie-gigantisme, Neurochirurgie T. 19 supp. 2 Masson Paris 1973
- HARTOG M.; F. DOYLE; R. FRASER; G.F. JOPLIN: Partial pituitary ablation with implant of ^{198}Au and ^{90}Y for acromegaly, Brit. med. J. 5438, 396-398 (1965)
- HEESEN D.; W. WINKELMAN: Therapie der Akromegalie, Dtsch. med. Wschr. 98, 444-446 (1973)
- HEUSER G.; R.W. RAND: Cryohypophysektomie as the procedure of choice in the treatment of acromegaly without significant upward extension of the tumor, 55th. Ann.Meeting, Endocr. Soc., Chicago 1973 Abstract
- HIRSCH O.: Über endonasale Operationsmethoden bei Hypophysentumoren mit Bericht über 12 operierte Fälle, Berliner klin. Wschr. 1938-1935 (1911)
- HIRSCH O.: Pituitary tumors. A borderland between cranial and transssphenoidal surgery, N,Engl.J.Med. 254, 937-939 (1956)
- HORN K.; J. HENNER; P.C. SCRIBA: Mechanische Analytik von Schilddrüsenhormon im Serum T_4 (CPBA), T_3 in vitro Test und gesamt T_3 - (RIA). Ärztl. Lab.20, 177 (1974)

- HORN K.; R. FAHLBUSCH; U. HACH-
MEISTER; C.R. PICKARDT; K. v.
WERDER; P.C. SCRIBA: Recurrent goiter and amenorrhoe-
galactorrhoe-syndrom due to a
autonomous thyreotropin and pro-
laktin producing pituitary adenoma.
J. Endocrin, Metab. in Vorbereitung
- HUFF H.; K.v. WERDER: Endokrinologie. Dynamik der Wachs-
tumshormonsekretion bei Akromega-
lien und normaler Hypophysenfunktion.
Münch.med.Wschr. 116, 1107 (1974)
- KAUFMANN B.; O.H. PEARSON;
C.N. SHEALY; E.S. CHENAK;
N. SAMAAAN; J.P. STORASH: Transnasal-transsphenoidal ^{90}Y -
pituitary-implantation in the
therapy of acromegaly,
Radiol. 86, 915-920 (1966)
- KAUTZKY R.; LÜDECKE D.: Neue Möglichkeiten der Hypophysen-
chirurgie.
Therapiewoche 34, 2821-2826 (1973)
- KAUTZKY R.; D. LÜDECKE: Experiences with the transsphenoidal
approach to the hypophysis,
Proc. 23rd ann. meet. Hamburg 72
Modern aspects of Neurosurgery Vol. IV
135-141 Excerpta medica Int. Congr.
Ser. No. 306
- KINNMAN J.: Acromegaly,
Kungl. Boktryckeriet P.A. Norstedt
u. Söner Stockholm 1973
- KJELLBERG R.N.; A. SHINTANI;
A.G. FRANTZ: Proton beam therapy in acromegaly,
N. Engl. J. Med. 278, 359-694 (1968)

KJELLBERG R.N.; N.C. NGUYEN;
B. KLIMAN:

Le Bragg peak protonique en neuro-
chirurgie stéréotaxique.
Neuro-Chirurgie 18, 235-264 (1972)

KJELLBERG R.N.; B. KLIMAN:

Bragg peak proton beam treatment
for pituitary-related conditions.
Proc.R.Soc.Med. 67, 32-33 (1974)

KLEIN W.; R. FAHLBUSCH;
O. GRATZL:

Entwicklung und Erprobung einer
Kryosonde für transsphenoidale Ein-
griffe an der Hypophyse.
Fortschr.Med. 90, 779-780 (1972)

KLEIN W.:

Erprobung einer 6 mm Kryosonde zur
Hypophysektomie, Physikalische
Eigenschaften und biologische Aspekte.
Dissertation München 1975

KLUGE F.; A.C. GERB; N. BOOS;
R. FAHLBUSCH; P.E. SCRIBA:

Eine verbesserte fluorimetrische
Cortisolbestimmung im Serum,
Diagnostische und therapeutische
Folgerungen bei NNR-Insuffizienzen.
Klin.Wschr. 48, 929-934 (1970)

KOOS, W.T.; G. PENDL;
S. SALAH; F. BÖCK:

The value of a collaborative neuro-
surgical and rhinological approach
to microsurgery of tumors in the
chiasma-sella turcica region.
Neurochirurgia 16, 62-69 (1973)

LAWRENCE A.M.; I.D. GOLDFINE;
L. KRISTEINS:

Growth hormone dynamics in acrome-
galy.
J.Clin.Endocr. 30, 239 (1970)

LAWRENCE A.M.; S.M. PINSKY;
I.D. GOLDFINE:

Conventional radiation-therapie
in Acromegaly.
Arch.Int.Med. 128, 369-377 (1971)

LAWRENCE J.H.; C.A. TOBIAS;
J.A. LINFOOT; J.L. BORN; J.T.
LYMAN; C.Y. CHONG; E. MA-
NOUGIAN; W.C. WEI:

Successful treatment of acromegaly:
metabolic and clinical studies in
145 patients.
J.Clin.Endocrin. 31, 180-198 (1970)

LAWRENCE J.H.; C.Y. CHONG;
J.L. BORN; J.T. LYMAN; M.D.
OKERLUND; J.F. YARCIA; J.A.
LINFOOT; C.A. TOBIAS;
E. MANOUGIAN:

Heavy particles in acromegaly and
CUSHING's disease.
In: Endocrine et nonendocrine
hormone-producing tumors
p.p. 39-61 Year Book Medical
Publishers Inc. 1973

LAZARUS L.; K.F. BLEASEL;
T.J. CONNELLEY; J.D. YOUNG:

Serum-growth-hormone in acromegaly.
Lancet 2, 90-1 (1966)

LERNER P.I.:

Penetration of Cephalotin and
Lincomycin into cerebrospinal fluid.
Amer.J.Med.Sci. 257, 125-131 (1969)

LEVIN S.; V. SCHNEIDER; A.
RUBIN; F. HOFELDT; N. BECKER;
J. ADAMS; R. SEYMOUR; P.
FORSHAM:

Rapid metabolic responses and lasting
effects of cryohypophysectomie
for acromegaly.
IV International Congress of Endo-
crinology, Washington
Excerpta medica, abstract (1972)

LIDDLE G.W.:

Clinical disorders of ACTH and MSH
secretion. In: Proceedings, III,
Int.Congr.of Endocr., Mexico 1968
pp 1206-1210 Excerpta Medica Amster-
dam Int. Congr. Ser. No. 184

LÜDECKE D.; H. FRAHM;
H.D. FREISENHAUSEN:

Pathophysiology and therapy
of diabetes insipidus after
operations in the region of
the hypophysis
Proc. 23rd. ann.meet.Hamburg 1972
Modern Aspects of Neurosurgery
Vol. VII, 197-201 Excerpta medica
Int. congr. Ser. No. 306

LUTTERBECK P.M.; J.S. PRYOR;
L. VARGA; R. WENNER:

Treatment of non puerperal galac-
torrhoea with an ergot alkaloid.
Brit.Med.J. 3/228-229 (1971)

MADDY J.A.; W.W. MINTERNITZ;
H. NORREL; O. QUILLEN;
U.B. WILSON:

Acromegaly: treatment by cryoabla-
tion.
Ann.intern.Med,71, 497-505 (1969)

MARGUTH F.; A. NOVER:

Morphologie und Klinik der Hypo-
physenadenomrezidive.
Acta neurochirurgica 5, 716-730
(1964)

MARGUTH F.:

Das hypophysäre CUSHING-Syndrom.
In: Symp.Dtsch.Ges.Endocrin. 11,
125-133 (1964), Springer Verlag
Berlin Göttingen Heidelberg New York
1965

MARGUTH F.; R.FAHLBUSCH:

Chirurgie der Hypophysentumoren.
In: KRACHT J. Oestrogene Hypophysen-
tumoren.
Berlin-Heidelberg-New York:
Springer 1969

MÜLLER O.A.; S. ASCHER;
R. FAHLBUSCH; F. HIRSCH; F.
KLUGE; H.C.MOLL; P.C.SCRIBA:

Zur Diagnostik des Diabetes insipi-
dus unter besonderer Berücksichti-
gung hypophysektomierter Patienten.
Acta neurochirurgica 26, 179-190
(1972)

- MÜLLER , O.A.: 1974, mündliche Mitteilung
- MÜLLER, O.A. et al.: Publikation in Vorbereitung
- MUNDINGER F.; RIECHER T.: Hypophysentumoren, Hypophysektomie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967
- MUNDINGER F.; W. BRÄUN: Stereotaktik interstitial curie
therapie of pituitary adenomas,
Proc.23rd,ann.meet,Hamburg (1972)
Modern Aspects of Neurosurgery
Vol. IV: 168-174 Excerpta Medica
Int.Congr.Ser.No. 306
- NOWAKOWSKI H.; R.KAUTZKY;
N. STAHNKE; B. REGLER: Selective removal of pituitary
adenomas in acromegaly and
NELSON's syndrome.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl.177, 267
(1973)
- OBRADOR S.: The empty sella and some related
syndromes,
J,Neurosurg. 36, 162-168 (1972)
- OBRADOR S.; J.E. RODA;
J. GOMEZ-BUENO: Cerebro-spinal fluid rhinorrhea
in empty sella.
Acta Neurochirurgica 26, 285-291
(1972)
- OLSON D.R.; G. GUIOT;
P. DEROME: The symptomatik empty sella.
Prevention and correction via the
transshenoidal approach,
J,Neurosurg. 37, 333-537 (1972)
- ORTH D.N.; W.GRANT;M.LIDDLE: Results of treatmant in 108 pa-
tients with CUSHING-syndrome.
New,Engl.J,Med. 5,243-247 (1971)

- PERKINS R.L.; SASLAW S.: Experiences with Cephalotin.
Ann.Intern.Med. Vol.64 Nr. 1,
13-24 (1965)
- PICKARDT C.R.; W. GEIGER; R.
FAHLBUSCH; P.C. SCRIBA: Stimulation der TSH-Sekretion
durch TRF Belastung bei hypotha-
lamischen und hypophysären Krank-
heitsbildern
Klin.Wschr. 50, 42-52 (1972)
- PIOTROWSKI W.; H.PENZHOLZ;
K. PISKOL: Indikations and choice of surgical
Procedure for pituitary tumors.
Proc.23rd,ann.meet,Hamburg 1972
Modern aspects of neurosurgery
Vol. IV, 142-145, Excerpta Medica
Int.Congr.Ser.No. 306
- RAND R.W.; A.M. DASHE; O.E.
PAGLIA; L.W. CONWAY;
D.H. SOLOMON: Stereotactic cryohypophysectomy
JAMA 189, 255-259 (1964)
- RAND R.W.: Cryosurgery of the pituitary in
acromegaly: Reduced growth hormone
levels following hypophysectomy in
13 cases.
Ann.Surg. 587-592 (1966)
- RAND R.W.; G.HEUSER;A.DASHE;
P.ADAMS; W. ROTH: Stereotactic transsphenoidal biopsy
and cryosurgery of pituitary
tumors.
Am.J.Endokrin. 105, 273-286 (1969)
- RANDALL R.V.; E.C. CLARK;
H.W. DODGE; J.G. LOVE: Polyuria after operation for tumors
in the region of the hypophysis and
hypothalamus.
J.clin.Endocrin. 20, 1614-1621
(1960)

- RAY B.S.; M. HORWITH: Surgical treatment of acromegaly.
Clin. Neurosurg. 10, 31-57
(1964)
- RAY B.S.; M. HORWITH; C. MAUTALEN: Surgical hypophysectomy as a
treatment for acromegaly.
Clin. Endocrin. 2, 92-102 (1968)
- REMKY H.: Die optische Wahrnehmungsbahn
In: Lehrbuch und Atlas der
Augenheilkunde
Begründet von Axenfeld, Heraus-
geber H. PAU, 11. Auflage
GUSTAV FISCHER Verlag Stuttgart
1973
- ROTH J.; P. GORDEN; B. RACEK: Efficacy of conventional irradiation in acromegaly.
N. Engl. J. Med. 282, 1385-1391
(1970)
- ROVIT R.L.; T.D. DUANE: CUSHING's syndrome and pituitary
tumors.
Amer. J. Med. 46, 416-427 (1969)
- RUF H.; K. WILD; M. NEUBAUER: Follow-up Studies on 3 Cranio-
pharyngiomas and 95 cases of
chromophobe and acidophil pitui-
tary adenomas after treatment
by transfrontal operation.
Proc. 23rd. ann. meet. Hamburg
1972. Modern aspects of
neurosurgery, Vol. IV, 152-161
Excerpta Medica Intern. Congr.
Ser. No. 306
- SAGLAM S.; C.L. KRAGT; C.B.
WILSON, S.L. KAPLAN; M.S. BARKER: Graded cryohypophysectomy in the
the rhesus monkey.
J. Neurosurg. 2, 169-177 (1972)

SCHARPIUS T.; E. HALVES;
T. GRUMME:

Subfrontal and transethmoidal
approach to hypophysectomy.
Proc. 23rd. ann.meet.Hamburg 1972
Modern aspects of neurosurgery,
Vol. IV, 150-151 Excerpta
Medica (1973) Intern. Congr.
Ser. No. 306

SCHLOFFER, H.:

Erfolgreiche Operation eines
Hypophysentumors auf nasalem
Wege.
Wien. Klin.Wschr. 20, 621-624
(1907)

SCRIBA P.C.:

Postoperative Diagnostik und
Substitutionstherapie bei Hypo-
physentumoren.
In: KRACHT J. Oestrogene, Hypo-
physentumoren.
Berlin-Heidelberg-New York:
Springer 1969

SCRIBA P.C.; K. v. WERDER;
K. SCHWARZ:

Hypothalamus und Hypophyse.
In: Klinische Pathophysiologie
2, Aufl, Editor: W. Siegenthaler
G. Thieme Verlag Stuttgart 1973

SOUVATZOGLU A.:

Zur klinischen Bedeutung der
radioimmunologischen LH-Be-
stimmung und der Stimulation
der LH-Sekretion.
Habilitationsschrift Med. Fak.
Uni, München 1972

SYDNEY D.; E. SALMON;
R.W. SCHRIER:

Manifestations and treatment of
acromegaly.
Calif. Med. 176, 57-64 (1972)

SZIKLA G.; C. SCHAUB;
J. TALAIRACH:

Traitement de l'acromégalie par
implantation stéréotaxique d'
isotopes radioactives.
Méd. et Hyg. 28, 747-748 (1970)

TÖNDURY G.; G. KISTTLER:

Das hypothalamo-neurohypophysäre System.
In: LABHART A.: Klinik der inneren Sekretion
2. Aufl. Springer Berlin
1971 pp 34-66

TURKINGTON R.W.:

Secretion of prolaktin by patients with pituitary and hypothalamic tumors .
J. clin. Endocr. 34, 159-164 (1972)

WELCH K.; J.C. STEARS:

Chiasma pexy for the connection of traction on the optic nerves and chiasma associated with their descent into an empty sella turcica.
J. Neurosurg, 35, 760-764 (1971)

v. WERDER K.; P. BOTTERMANN;
P. HARTMANN; K. SCHWARZ:

Bedeutung der oralen Glucosebelastung bei der Diagnose der Akromegalie.
Med. Klin, 67, 1398-1404 (1972)

v. WERDER K; O.A.MÜLLER; P.C. SCRIBA; R. FAHLBUSCH; U. HACHMEISTER; R. GOEBEL; M.L.HERMITE;
C. ROBYN:

Function and ultrastructure of the pituitary in FORBES-ALBRIGHT's syndrome.
Proc.Int.Symp.on.Human.Prolactin Brussels (1973) Excerpta medica Int.Congr.Ser.No.308, 266-330

v. WERDER K; C.R.PICKARDT; B. GLÖCKNER; M.GOTTMANN; H.K. RJOSK; P.C.SCRIBA:

Prolactin secretion in patients with pituitary tumors.
Acta endocrin. (Kbh.) Suppl.184, 108 (1974)

- v. WERDER K.; R. FAHLBUSCH; C. R. PICKARDT; H. K. RJOSK; P. C. SCRIBA: Surgical and medical management of hyperprolactinemia associated with pituitary tumors, Int. Symp. Growth Hormone and related peptides Siena 1975 in Vorbereitung
- v. WERDER K.: Wachstumshormone und Prolaktinsekretion des Menschen, Physiologie und Pathophysiologie Urban & Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1975
- WESSINGHAGE D.: Das Carpal tunnel-Syndrom, Materia Medica Nordmark 26/6-7 169-180 (1974)
- WRIGHT A. D.; D. M. HILL; C. LOWY; T. R. FRASER: Mortality in acromegaly, Q. J. Med. 39, 1-16 (1970)
- ZERVAS N. T.; H. HAMLIN; J. PALOTTA; P. D. GORDY; R. SPARK; L. SHERWOOD: Radiofrequency thremal hypophysectomy for acromegaly, Conf. Neurolog. 34, 412 (1972)

HERKUNFT DER BEFUNDE:

Die lichtmikroskopischen Befunde verdanke ich
Herrn Prof. Dr. O. STOCHDORF, Neuropathologisches
Institut der Universität München;

die elektronenmikroskopischen Befunde
Herrn Prof. Dr. U. HACHMEISTER, Pathologisches In-
stitut der Universität Gießen,

Die Hormonbestimmungen wurden von der endokrinolo-
gischen Arbeitsgruppe (Leiter Prof. Dr. P. C. SCRIBA)
der II. Medizinischen Universitätsklinik München
(Dir. Prof. Dr. E. BUCHBORN) durchgeführt, der ich
auch für viele Ratschläge danke;

HGH-, Prl- und LH-Bestimmungen Dr. K. v. WERDER
ACTH- und Cortisol-Bestimmungen Dr. O. A. MÜLLER
TSH-Bestimmungen Dr. F. ERHARDT
T₃- in vitro - Test und T₄ Dr. K. HORN

LEBENS LAUF

Am 24.2.1950 wurde ich als Sohn des Dr. rer. nat. Joseph Kleber, Dipl. Chemiker und Apotheker, und seiner Frau Hella, geb. Walther, in München geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Haarer Volksschule. Nach neunjähriger Ausbildung am Wilhelmsgymnasium in München legte ich 1969 die Reifeprüfung ab.

Von Herbst 1969 bis Herbst 1970 arbeitete ich als Apothekenpraktikant in der Apotheke meines Vaters.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Humanmedizin, legte hier 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1973 die ärztliche Vorprüfung ab.

Im Sommer 1976 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

